

**Prognostische Wertigkeit des suprarenalen  
Lymphknotenbefalls bei Patientinnen mit Zervixkarzinom**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Lydia Eisold  
geboren am 07.03.1990 in Karl-Marx-Stadt (jetzt Chemnitz)

## **Gutachter**

1. Herr Prof. Dr. med. I. B. Runnebaum, Jena
2. Herr Prof. Dr. I. Petersen, Jena
3. Herr Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. K. - H. Link, Wiesbaden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.07.2017

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AMS	(Region um die) Arteria mesenterica superior
BMI	Body-Mass-Index
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia (Zervikale intraepitheliale Neoplasie)
CT	Computertomografie
d	Tage
EK	Erythrozytenkonzentrat
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
HDR	high-dose-rate
HPV	Humanes Papillomavirus
LH	(Region um das) Ligamentum hepatoduodenale
LK	Lymphknoten
Max.	Maximum
MCT	Medium-chain-triglycerides
min	Minuten
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomografie
NG	(Region um die) Nierengefäße
PET	Positronenemissionstomografie
Q.	Quartil
STIKO	Ständige Impfkommission
Tab.	Tabelle
TC	(Region um den) Truncus coeliacus
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TMMR	Totale Mesometriale Resektion
TNM	Tumor-Node-Metastasis
Vgl.	Vergleich
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>7</b>
2.1	Epidemiologie.....	7
2.2	Ätiologie.....	7
2.3	Morphologie.....	8
2.4	Klinisches Erscheinungsbild.....	9
2.5	Stadieneinteilung.....	9
2.6	Therapie.....	11
2.6.1	Chirurgie.....	11
2.6.2	Radiotherapie und kombinierte Radiochemotherapie.....	12
2.7	Lymphonodektomie.....	13
<b>3</b>	<b>Ziele der Arbeit.....</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methode.....</b>	<b>17</b>
4.1	Operatives Vorgehen.....	17
4.2	Datenerhebung.....	18
4.3	Patientinnenkollektiv.....	19
4.4	Statistische Verfahren.....	22
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
5.1	Vergleich der Patientengruppen.....	24
5.1.1	Tumorcharakteristika.....	24
5.1.2	Therapieverfahren.....	28
5.2	Untersuchung des Lymphknotenbefalls.....	29
5.2.1	Verteilung des Befalls paraaortaler Lymphknoten in Abhängigkeit von pelvinen Lymphknotenmetastasen.....	30
5.2.2	Verteilung des Befalls paraaortaler Lymphknoten.....	32
5.2.3	Suprarenaler Lymphknotenbefall.....	33
5.3	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben.....	37
5.3.1	... in Abhängigkeit von der Entnahme suprarenaler Lymphknoten.....	37
5.3.2	... des gesamten Kollektivs in Abhängigkeit vom Befall paraaortaler Lymphknoten.....	39
5.3.3	... in Abhängigkeit vom Befall suprarenaler Lymphknoten.....	40

5.3.4	... in Abhängigkeit von der Anzahl suprarenal entnommener Lymphknotenstationen.....	42
5.4	Intra- und postoperative Komplikationen und Nachbeobachtung.....	43
5.4.1	Übergreifen des Zervixkarzinoms auf umliegende Organe.....	43
5.4.2	Intraoperative Komplikationen und Verwachsungen.....	44
5.4.3	Operationsdauer.....	45
5.4.4	Postoperativer Aufenthalt auf ITS und stationär.....	46
5.4.5	Gabe von Erythrozytenkonzentraten.....	46
5.4.6	Postoperative Frühkomplikationen.....	48
5.4.7	Postoperatives Auftreten von Chylus und Lymphozelen.....	50
5.4.8	Postoperative Spätkomplikationen.....	50
5.4.9	Beginn der postoperativen adjuvanten Therapie.....	51
5.5	Zusätzliche Diagnostik im Hinblick auf den suprarenalen Lymphknotenbefall.....	52
5.5.1	Biopsie der Skalenuslymphknoten.....	52
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
6.1	Lymphknotenbefall.....	54
6.2	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben.....	57
6.3	Intraoperative und postoperative Komplikationen.....	61
6.4	Zusätzliche Diagnostik.....	65
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>10</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung.....</b>	<b>84</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>85</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>86</b>

## 1. ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung:** Das Zervixkarzinom steht an vierter Stelle der häufigsten Tumorerkrankungen bei Frauen. Obwohl mithilfe von Vorsorgeuntersuchungen eine deutliche Senkung der Neuerkrankungs- und Sterblichkeitsraten erreicht werden konnte, erliegen in Deutschland jährlich noch ca. 1500 Frauen diesem Tumorleiden. Den wichtigsten Prognosefaktor neben der Tumorgröße stellt der Lymphknotenbefall dar. Die kraniale Grenze für die Lymphknotenentfernung bei Patientinnen mit Zervixkarzinom bildet derzeit der Unterrand der linken Nierenvene. Die erweiterte Lymphonodektomie auf die suprarenale Region und die Untersuchung des Befalls dieses Areals sind Gegenstand dieser Arbeit.

**Material und Methode:** In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Datenerhebung von 87 Frauen mit einem Zervixkarzinom, die in den Jahren 2006 bis 2013 an der Universitätsfrauenklinik Jena mithilfe der abdominalen radikalen Hysterektomie, als Totalen Mesometrialen Resektion (TMMR) verschlüsselten Methode oder Exenteration operiert wurden. In 43 Patientinnen wurde, wie es laut S3-Richtlinie Standard ist, die pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung durchgeführt. Die anderen 44 Frauen erhielten zusätzlich die suprarenale Lymphonodektomie. Diese umfasste die Lymphknoten in Höhe der Nierengefäße, der Arteria mesenterica superior, um den Truncus coeliacus und das Ligamentum hepatoduodenale. Zwischen der Kontrollgruppe und dem Kollektiv mit zusätzlicher suprarenaler Lymphknotenentfernung erfolgte der Vergleich hinsichtlich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens, hinsichtlich des Befalls der einzelnen Lymphknotenregionen sowie intra- und postoperativer Verlaufsparemeter.

**Ergebnisse:** Im Median wurden 85,0 Lymphknoten (103,5 suprarenale vs. 72,0 Kontrollgruppe) entnommen, ein Befall zeigte sich in 68,2 % bzw. 65,1 % der Patientinnen.

Aus dem suprarenalen Gebiet wurden im Median 19 Lymphknoten (4-35) entfernt. In dieser Region zeigten sich in 30,2 % der Patientinnen Metastasen, welche in der Regel erst ab einem paraaortalen Lymphknotenbefall von  $\geq 25$  % auftraten. In unmittelbarer Nähe des Level IV der paraaortalen Region nach Querleu und Morrow, d.h. um die Nierengefäße, ließ sich häufiger ein Befall nachweisen als entfernt davon am Ligamentum hepatoduodenale. In der Arbeit fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven in Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben (41,9 Monate suprarenale vs. 28,5 Monate Kontrollgruppe,  $p = 0,781$ ) und das rezidivfreie Überleben (37,4 vs. 33,9 Monate,

$p = 0,971$ ). Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, wenn die suparenalen Lymphknoten befallen waren ( $n = 13$ ) im Vergleich zu den Patientinnen ohne suparenale Metastasen ( $n = 30$ ),  $p < 0,001$ . D. h. trotz oder mithilfe der erweiterten Lymphonodektomie war es nicht möglich, das Gesamtüberleben der Frauen mit metastasierten suparenalen Lymphknoten an das der Frauen ohne suparenalen Befall anzugleichen.

Die Operation der suparenalen Gruppe dauerte bis zu 87 min länger ( $p = 0,031$ ). Postoperativ wurde eine häufigere Gabe von Erythrozytenkonzentraten ( $p = 0,013$ ) und vermehrte Chylusbildung ( $p = 0,02$ ) in der suparenalen Gruppe festgestellt. In der Zusammenschau aller postoperativen Frühkomplikationen nach der Einteilung von Clavien-Dindo ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven.

**Schlussfolgerung:** Der suparenale Lymphknotenbefall hat einen stark negativen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom. Die klinische Wertigkeit der suparenalen Lymphonodektomie kann mit dieser retrospektiven Studie noch nicht bewiesen und endgültig beurteilt werden.

## **2. EINLEITUNG**

### **2.1 Epidemiologie**

Das Zervixkarzinom ist laut WHO (World Health Organization) weltweit die vierthäufigste Tumorart bei Frauen. In der Gesamtbevölkerung steht es an siebter Stelle aller Krebsarten. 2012 erkrankten rund 528.000 Frauen am Zervixkarzinom. Es tritt vor allem in den Entwicklungsländern auf und entspricht dort einem Anteil von 12 % aller weiblichen Krebserkrankungen. Die Mortalität beträgt 7,5 %, wobei es auch hier starke regionale Unterschiede gibt. So sterben in Regionen wie Mittel- und Ostafrika mehr als 20 von 100.000 Frauen aufgrund dieses Tumors, in Westasien, Westeuropa und Australien weniger als 2 pro 100.000 (Ferlay et al. 2012). Auch innerhalb Europas gibt es große Unterschiede. Die höchsten Inzidenz- und Mortalitätsraten sind in Rumänien verzeichnet, die niedrigsten in Finnland (Arbyn et al. 2011). In Deutschland waren es im Jahr 2010 nach Angaben des Robert Koch-Institutes 4660 Frauen, die an diesem Tumor erkrankten, 1524 starben daran. Das mittlere Alter beträgt bei Diagnosestellung 53 Jahre, Vorstufen treten gehäuft im Alter von 34 Jahren auf (Robert-Koch-Institut 2013).

Seit 1971 besteht für Frauen ab 20 Jahren das Angebot zur Gebärmutterhalskrebs- Früherkennung mittels jährlichem Papanicolaou- Test, welcher von der gesetzlichen Krankenkasse finanziert wird. Es konnte somit eine Senkung der Neuerkrankungs- und Sterblichkeitsraten um ca. 60 % bis 70 % erreicht werden (Seifert und Klug 2014; Bundesministerium für Gesundheit 2014). Eine in den USA durchgeführte Studie verdeutlicht, dass in Gebieten, wo das Screeningangebot nur von wenigen Frauen wahrgenommen wird, Inzidenz- und Mortalitätsraten höher liegen (Benard et al. 2014). Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfahl 2007 die Einführung einer generellen Impfung gegen humane Papillomaviren (Typen HPV 16, 18) für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren (Robert-Koch-Institut 2007).

### **2.2 Ätiologie**

Bei der Pathogenese des Zervixkarzinoms sind vor allem exogene Risikofaktoren zu beachten. Das Risiko, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, steigt mit zunehmender Anzahl von Sexualpartnern, sinkendem Alter beim ersten Geschlechtsverkehr und längerer Einnahme von Kontrazeptiva. Auch die Anzahl an Schwangerschaften hat einen Einfluss, betrof-



fen sind hier vor allem Mehrgebärende. Rauchen konnte für das Plattenepithelkarzinom als karzinogen identifiziert werden (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical 2007).

Die Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) stellt den wichtigsten Risikofaktor dar. Der Nachweis des HPV bei Patientinnen, die am Zervixkarzinom erkranken, liegt bei bis zu 99,7 % (Walboomers et al. 1999). Aber auch in nicht erkrankten Frauen kann das HPV nachgewiesen werden (Bosch und de Sanjose 2003). Häufigste Subtypen sind das HPV-16 (53 %), gefolgt vom HPV-18 (15 %) und dem HPV-45 (9 %) (Munoz 2000). Erfolgt die Infizierung und persistiert das Virus, kann es zur Bildung präkanzeröser Läsionen kommen (Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) Grad 1-3). Ob sich daraus ein Karzinom entwickelt, ist vor allem vom Alter der Frau und der Dauer der bestehenden Läsion abhängig, die 20-30 Jahre betragen kann. Diese lange Zeitspanne bietet gute Möglichkeiten für Interventionen (Baussano et al. 2010; McCredie et al. 2008; Steenbergen et al. 2014; Vink et al. 2013).

### **2.3 Morphologie**

Zu den histologischen Untertypen des Zervixkarzinoms gehören vor allem das Plattenepithel- und das Adeno- oder adenosquamöse Karzinom. Ersteres stellt derzeit mit 80 % den häufigsten Subtyp dar. In den letzten Jahren kam es jedoch zu einem vermehrten Auftreten des Adenokarzinoms von 10 % auf über 20 %. Seltener werden das klarzellige oder das neuroendokrine Karzinom gefunden (Deutsche Krebsgesellschaft 2008; Petignat und Roy 2007; Smith et al. 2000). Zwischen den beiden häufigen Subtypen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter der Patientinnen, Tumorstadium, Vorhandensein pelviner Lymphknotenmetastasen und parametraner Invasion, Tumordurchmesser, Invasionsstiefe des Tumors, Grading oder angewandter Therapieverfahren festgestellt werden (Teke et al. 2014). Das Adenokarzinom zeigt dem Plattenepithelkarzinom gegenüber jedoch signifikant höhere Rezidiv- und niedrigere krankheitsspezifische Überlebensraten (Mabuchi et al. 2012). Trotz Vorsorgeuntersuchung ist nicht für alle histologischen Typen eine sinkende Inzidenz erreicht worden. In den USA konnte vor allem bei jungen Frauen eine Zunahme der In-situ-Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome, jedoch ein Rückgang des Auftretens invasiver Plattenepithelkarzinome, festgestellt werden (Wang et al. 2004).

## **2.4 Klinisches Erscheinungsbild**

Typischer Entstehungsort des Zervixkarzinoms ist die Transformationszone der Gebärmutter. Diese bezeichnet den Bereich zwischen der Ektozervix (nicht verhornendes Plattenepithel) und der Endozervix (leicht verletzlich, einschichtiges Zylinderepithel). Während bei jungen Mädchen diese Zone in der Regel auf der Portiooberfläche liegt, verschiebt er sich bei der geschlechtsreifen Frau vermehrt nach endozervikal (Baltzer J. 1999).

Die klinischen Symptome sind vor allem von Lokalisation und Größe des Tumors abhängig. Während der Frühstadien des invasiven Zervixkarzinoms entwickeln sich noch keine Anzeichen, sodass die Diagnosestellung nur mithilfe des Zervixabstriches möglich ist (Baltzer J. 1999; Petignat und Roy 2007).

Zu den Frühsymptomen (treten meist erst ab Stadium IB (vgl. Kapitel 2.5) auf) gehören unter anderem der vaginale Fluor, zyklusabhängige Blutabgänge (Metrorrhagien) und Kontaktblutungen, die beim Geschlechtsverkehr, hartem Stuhlgang oder vaginalen Untersuchungen auftreten. Spätsymptome sind Stenosen der Ureteren, Hydronephrosen, Pyelonephritiden oder Zeichen des Tumoreinbruchs in Blase und/ oder Rektum, wie Miktions- und/ oder Defäkationsbeschwerden. Es können auch Invasionen in den Nervenplexus oder Kompressionen von Beckengefäßen auftreten, die zu Schmerzen im Kreuzbereich oder Lymphödemen führen (Kaufmann 2008; Paepke 2007).

## **2.5 Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung erfolgt gegenwärtig zum einen nach der FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) von 1995. Hierfür werden Inspektion, Palpation, endozervikale Kürettage, Histopathologie mithilfe Zervixbiopsie oder Konisation, Zystoskopie, Proktoskopie und radiologische Untersuchungen angewendet. Eine weitere Stadieneinteilung ermöglicht das Tumor-Node-Metastasis-(TNM-) System. Dieses bezieht den Befall regionaler Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) mit ein. Dies erfolgt unter Zuhilfenahme bildgebender Verfahren wie Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) (klinisches Staging (cTNM)) sowie Histopathologie nach der Operation (pathologisches Staging (pTNM)) (Greene 2008; Meva et al. 2013; Pecorelli und Odicino 2003; Petignat und Roy 2007).

Nachfolgende Tabelle (Tab. 2-1) zeigt die Einteilung des Zervixkarzinoms nach dem FIGO- und TNM-Stagingsystem (Deutsche Krebsgesellschaft 2008).

*Tabelle 2-1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms*

TNM	FIGO	
<b>TX</b>		Primärtumor, kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>		Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	0	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	I	Karzinom ist streng auf die Cervix uteri begrenzt (die Ausdehnung auf das Corpus uteri bleibt unberücksichtigt)
T1a	IA	Invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird. Alle makroskopisch erkennbaren Läsionen – sogar mit oberflächlicher Invasion – werden dem Stadium IB zugerechnet. Die Invasion ist begrenzt auf eine gemessene Stroma-Invasion mit einer maximalen Tiefe von 5 mm und einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm
T1a1	IA1	Gemessene Stroma-Invasion von nicht mehr als 3 mm in der Tiefe und einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm
T1a2	IA2	Gemessene Stroma-Invasionstiefe von mehr als 3 mm und nicht mehr als 5 mm bei einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm
T1b	IB	Klinisch erkennbare Läsionen, begrenzt auf die Cervix uteri oder subklinische Läsionen mit größeren Maßen als Stadium IA
T1b1	IB1	Klinisch erkennbare Läsionen, nicht größer als 4 cm
T1b2	IB2	Klinisch erkennbare Läsionen, größer als 4 cm
<b>T2</b>	II	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIA	Ohne Infiltration des Parametriums, Infiltration der oberen zwei Drittel der Vagina
T2a1	IIA1	Klinisch erkennbare Läsionen, nicht größer als 4 cm
T2a2	IIA2	Klinisch erkennbare Läsionen, größer als 4 cm
T2b	IIB	Mit Infiltration des Parametriums, aber keine Ausbreitung zur Beckenwand
<b>T3</b>	III	Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und befällt das untere Drittel der Vagina und verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere

<b>T4</b>	<b>IV</b>	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
T4	IVA	Ausbreitung auf angrenzende Organe des Beckens
T4	IVB	Ausbreitung auf entfernte Organe (Fernmetastasen)

## **2.6 Therapie**

Die Entscheidung über die adäquate Therapie sollte interdisziplinär zwischen gynäkologischen Onkologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Radiologen stattfinden und letztendlich gemeinsam mit der Betroffenen festgelegt werden. Sie erfolgt unter Berücksichtigung von Stadium der Erkrankung, Allgemeinzustand der Patientin, Alter und bestehender medikamentöser Behandlung, tumorbezogener Faktoren und Therapiepräferenzen. Ziel ist es, die bestmögliche Heilung mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu erreichen (Kesic 2006; Leitlinienprogramm Onkologie 2014).

### **2.6.1 Chirurgie**

Eine wichtige Voraussetzung für die Auswahl der operativen Methode ist die Kenntnis der Tumorausbreitung. Im FIGO-Stadium IA1 liegt eine Invasionstiefe von maximal 3 mm und eine Ausbreitung von maximal 7 mm vor. In diesem Fall ist eine ausschließlich lokale Maßnahme, wie zum Beispiel die Konisation, meist ausreichend (Creasman 1995; Hefler et al. 2010; Lee et al. 2009). Im FIGO-Stadium IA2 können bereits in 3–7 % der Patientinnen Lymphknotenmetastasen vorliegen, sodass eine einfache Hysterektomie mit zusätzlicher systematischer pelviner Lymphonodektomie erfolgen sollte (Buckley et al. 1996; Krienberg 1999; Mahawerawat et al. 2013). Alternativ kann bei Frauen in frühen Tumorstadien als fertilitätserhaltende Therapiemethode die radikale vaginale Trachelektomie angewendet werden, die gegenüber der Hysterektomie keine Nachteile hinsichtlich rezidivfreier und Gesamtüberlebensraten mit sich bringt (Chen et al. 2008; Lanowska et al. 2011).

In den Stadien IB bis IIA ist die radikale Hysterektomie die Therapie der Wahl (Li et al. 2007; Petignat und Roy 2007; Yang et al. 2014). Bei Risikofaktoren wie pelvine Lymphknotenmetastasen, lymphangischer Karzinose (L1) oder Karzinose in den Blutgefäßen (V1), Tumorgröße > 4 cm sowie tiefer Zervixstromabefall, parametraner oder vaginaler Befall sollte adjuvant die Radiotherapie oder Radiochemotherapie erfolgen. Auf Grund vergleichbarer Ergebnisse hinsichtlich der Überlebensraten kann jedoch auch primär die Bestrahlung eingesetzt werden (Kundargi et al. 2013; Landoni et al. 1997).

Die von Höckel eingeführte totale mesometriale Resektion (TMMR) stellt ebenfalls eine operative Therapiemethode für die FIGO-Stadien IB1 bis IIB dar. Ziel ist es hierbei, den malignen Tumor in den Grenzen der morphogenetischen Einheit seiner Entstehung zu entfernen. Die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie wird mit therapeutischer Zielsetzung durchgeführt. Die TMMR zeigt hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven, dem rezidivfreien Überleben nach fünf Jahren, dem Gesamtüberleben und der behandlungsbedingten Morbidität Vorteile gegenüber den bisher gängigen Therapieverfahren (Höckel et al. 2005; Höckel 2006; Höckel 2008). Auch die postoperative Lebensqualität, insbesondere körperliche Funktionen und Fatigue, konnten verbessert bzw. reduziert werden (Sowa et al. 2014).

In höheren Stadien (ab IIB) ist die Radiochemotherapie der operativen Behandlung vorzuziehen. Bei Existenz einer eindeutigen Operationsebene kann ein invasiver Eingriff in Form einer vorderen (unter Einbeziehung der Blase), hinteren (mit gleichzeitiger Entfernung des Rektums) oder totalen Exenteration (zusätzliche Resektion von Blase und Rektum) noch bis zum Stadium IVA erfolgen. Meist wird sie bei Rezidiven angewendet, dient aber in seltenen Fällen auch als primäre Therapiemethode (Baiocchi et al. 2012; Ferenschild et al. 2009; Kreienberg 1999).

### **2.6.2 Radiotherapie und kombinierte Radiochemotherapie**

Die Radiotherapie stellt ab dem FIGO-Stadium IIB den Behandlungsstandard für das Zervixkarzinom dar (Kadkhodayan et al. 2013). Um eine primäre Radiotherapie in kurativer Absicht durchführen zu können, wird die perkutane mit der Afterloading-Therapie kombiniert. Letztere erfolgt meist als high-dose-rate (HDR)-Technik mit Iridium-192 (Kim et al. 2009; Toita et al. 2005).

Die Chemotherapie kann als neoadjuvante Methode angewendet werden und zielt darauf, zur Erleichterung der chirurgischen Resektion die Tumorgroße zu reduzieren, ungünstige Prognosefaktoren (z. B. Lymphknotenmetastasen oder Parametrienbefall) zu senken und die Rate postoperativ notwendiger Bestrahlungen zu verringern (Reade et al. 2013).

Eine alleinige Radiotherapie hat sich nicht als Vorteil gegenüber der kombinierten Radiochemotherapie erwiesen. Vermutlich bewirkt die Chemotherapie eine Art „Radiosensibilisierung“ und verbessert somit das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben um 10 - 20 % (Eifel et al. 2004; Muderspach et al. 1997; Peters et al. 2000). In der Regel wird die Chemotherapie mit Cisplatin durchgeführt, eventuell auch in Kombination mit 5-Fluorouracil, obwohl dies unter anderem mit stärkerer Depression, Stomatitis oder Diarrhö

einhergeht (Likhacheva et al. 2013). Der Nachteil der kombinierten Radiochemotherapie (v.a. wenn sie zeitgleich durchgeführt wird) besteht in der durch die Chemotherapie deutlich erhöhten akuten hämatologischen und gastrointestinalen Toxizität (Kirwan et al. 2003; Lorvidhaya et al. 2003).

## **2.7 Lymphonodektomie**

Neben der Tumorgroße selbst stellt der Lymphknotenbefall den wichtigsten Prognosefaktor in fortgeschrittenen Stadien des Zervixkarzinoms dar (Denschlag et al. 2005). Eine gängige Einteilung der Lymphknoten erfolgt in vier Regionen (Vgl. Tabelle 2-2), deren Grenzen anhand von Arterien definiert werden (Querleu und Morrow 2008).

*Tabelle 2-2: Einteilung der Lymphknotenregionen beim Zervixkarzinom nach Querleu und Morrow*

Level	Begleitende Arterien	Kraniale Grenze
I	Arteriae iliacae externa und interna	Aufteilung der Arteria iliaca communis
II	Arteria iliaca communis inklusive präsakrale Lymphknoten	Aortenbifurkation
III	Aorta unterhalb der Arteria mesenterica inferior	Abgang der Arteria mesenterica inferior
IV	Aorta unterhalb der Arteria renalis	Abgang der Arteria renalis

Meist finden sich zunächst Metastasen in den pelvinen Lymphknoten. Anschließend kommt es zur Ausbreitung auf die Paraaortalregion. In sehr seltenen Fällen tritt der direkte Befall der paraaortalen Lymphknoten auf (Deppe et al. 1984; Marnitz et al. 2005; Morice et al. 1999). Eine mögliche Ursache könnte in einer hinteren Lymphknotenbahn liegen, die direkt in die paraaortalen Lymphknoten drainiert (Horowitz et al. 1999). Paraaortale Lymphknotenmetastasen finden sich im Stadium II in 17,2 – 23,6 %, im Stadium III in 31 – 37,6 % und im Stadium IV in bis zu 50 % der Fälle (Del Pino et al. 2013; Fine et al. 1995; Heller et al. 1990).

Für das klinische Staging dienen vor allem CT und MRT. Einen genaueren Nachweis ermöglicht die PET-CT (Ramirez et al. 2011). So liegen für die Erkennung von Lymphknoten die Spezifität und Sensitivität von PET oder PET-CT bei 95 % und 82 %, die der CT bei 92 % und 50 % und die der MRT bei 91 % und 56 % (Choi et al. 2010). Eine andere Möglichkeit des Lymphknotenstagings mit geringer Komplikationsrate und nur minimaler Ver-

zögerung des Therapiebeginns stellt mittlerweile die prätherapeutische Dissektion (operatives Staging) dar. Vor allem befallene Lymphknoten ohne Größenveränderung können entdeckt und Therapien somit angepasst werden (z. B. durch die Erweiterung des Bestrahlungsfeldes nach paraaortal) (Denschlag et al. 2005; Goff et al. 1999; Marnitz et al. 2005). Die bilaterale pelvine Lymphonodektomie wird in der Regel ab dem Stadium IB durchgeführt. Sollten diese befallen sein, steht die Indikation zur paraaortalen Lymphonodektomie. Diese erfolgt in der Regel bis zur linken Nierenvene (Kölbl 2001; Kohler et al. 2003; Morice et al. 1999). Die suprarenale Lymphknotenregion war noch nie Gegenstand größerer Untersuchungen. Bisher wurde lediglich in einer Studie aus dem Jahre 1998 im Zusammenhang mit dem Zervixkarzinom von einer Entfernung von Lymphknoten oberhalb der linken Nierenvene bei drei Patientinnen berichtet (Possover et al. 1998). Trotz der Bedeutung der Lymphonodektomie für gynäkologische Tumore sind die Folgen einer Erweiterung der Lymphknotenentfernung auf das Gebiet oberhalb der Nierengefäße noch nicht an einer größeren Patientengruppe erforscht. Dies ist das Hauptziel der vorliegenden Arbeit.

Zu den postoperativen Komplikationen, die laut verschiedener Studien vorrangig der Entfernung der paraaortalen Lymphknoten zugeschrieben werden, zählen retroperitoneale Hämatome und Lymphzysten, Chylusbildung, Gefäßverletzungen und Darmobstruktionen (Bae et al. 2012; Blythe J. G. 1997; Kohler et al. 2004). Eine nähere Betrachtung des Chylus soll an dieser Stelle erfolgen.

### Chylus

Eine Komplikation der Entfernung von Lymphknoten stellt der Chylus dar, eine milchig-weißliche Flüssigkeit, die in der Regel geruchlos ist und oft mit einer erhöhten Sekretion aus den Drainagen einhergeht. Er entsteht vor allem auf Grund der Unterbrechung großer Lymphgefäße während retroperitonealer chirurgischer Eingriffe und tritt meist einige Tage bis Wochen nach der Operation auf (Baicocchi et al. 2010). Als Ursachen zählen neben der iatrogenen auch maligne oder entzündliche Prozesse, angeborene Erkrankungen, Darmobstruktionen und hämodynamische oder traumatische Auslöser (Aalami et al. 2000). Die Bestrahlung maligner gynäkologischer Tumore wird ebenfalls sehr häufig als Ursache für massive Ansammlungen chylösen Aszites gesehen – dieser kann hierbei in bis zu 3 % der Frauen auftreten. Einen deutlichen Einfluss hat auch das Ausmaß der Lymphknotenentfernung. Mit Ausweitung dieser steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten (Han et al. 2012; Lentz et al. 1990; Zhao et al. 2014).

In vielen Fällen ist eine konservative Therapie ausreichend und führt innerhalb weniger Tage zum Verschwinden des Chylus (Giovannini et al. 2008; Goiri Little et al. 2014; Mincher et al. 2005; Takeuchi et al. 2006). Zu den Therapiemaßnahmen zählen vor allem die Parazentese zum Ablassen der Flüssigkeitsansammlungen, die Medium-chain- triglycerides (MCT) -Kost und die totale parenterale Ernährung (Var et al. 2012). Zusätzlich kann Somatostatin bzw. sein Analogon, Octreotid, verabreicht werden. Führen diese Maßnahmen nicht innerhalb von vier bis acht Wochen zum Erfolg, sollte mithilfe operativer Therapien die Ursache des Lymphflusses behoben werden (Boran et al. 2004; Favero et al. 2010; Nishizawa et al. 2006). Eine andere Möglichkeit liegt in der Anlage eines peritoneovenösen Shunts (Manolitsas et al. 2002). In fast allen Fällen ist eine erfolgreiche Behandlung des Chylus möglich, es kann jedoch zur Verzögerung des Beginns der anschließenden adjuvanten Behandlung kommen (Favero et al. 2010).

#### Skalenuslymphknotenbiopsie

Über den Zusammenhang zwischen der Ausbreitung des Zervixkarzinoms und dem Befall der linksseitigen Skalenuslymphknoten sowie über den möglichen Nutzen der Entfernung dieser Lymphknoten im Rahmen der Therapie des Zervixkarzinoms ist nur wenig bekannt. Einige Studien fanden bei einem paraaortalem Lymphknotenbefall keine oder nur eine sehr geringe Anzahl (10,7 %) Metastasen der Skalenusregion (Boran et al. 2003; Bortolozzi et al. 1981; Samouelian et al. 2006). Hier lieferten meist auch klinische Voruntersuchungen oder die MRT keine Hinweise auf einen Befall. Diese Studien plädieren dafür, dass der zusätzliche Eingriff nicht routinemäßig bei allen Frauen mit Zervixkarzinom erfolgen sollte, aber eventuell hilfreich sei, um die systemische Ausbreitung des Tumors in Patientinnen mit klinisch verdächtigen Lymphknoten oder hot spots in der PET-CT nachzuweisen oder auszuschließen.

In anderen Studien konnten Skalenuslymphknotenmetastasen in bis zu 50 % der Fälle nachgewiesen werden (Buchsbaum und Lifshitz 1976). Die Entfernung der Lymphknoten erfolgte bei Existenz von paraaortalen Metastasen, wenn die Lymphknoten der Skalenusregion schon zuvor palpabel waren oder andere Hinweise für Metastasen vorlagen (Brandt und Lifshitz 1981). Manche vertreten die Meinung, dass bei allen Frauen mit paraaortalem Lymphknotenbefall eine Skalenusbiopsie durchgeführt werden sollte (Trinci et al. 1988). Der Nutzen läge darin, die Therapieentscheidung zu unterstützen, vor allem, wenn eine Radiotherapie angestrebt wird (Boran et al. 2003; Buchsbaum 1979; Vasilev und Schlaerth 1990).



### **3. ZIELE DER ARBEIT**

Die vorliegende Arbeit hat den Charakter einer Pilotstudie.

Ihr Ziel besteht darin, das Ausmaß und die Verteilung eines suprarenalen Lymphknotenbefalls bei Frauen mit Zervixkarzinom zu erfassen. Ferner soll der Einfluss der befallenen suprarenalen Lymphknoten und der Nutzen deren Entfernung auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben untersucht werden.

Folgende Fragestellungen stehen im Mittelpunkt:

- Wie sieht das Befallsmuster der einzelnen Lymphknotenregionen innerhalb der beiden Patientenkollektive (Kontrollgruppe und Patientinnen mit zusätzlicher suprarenaler Lymphknotenentfernung) aus? Lässt sich anhand des Auftretens pelviner und paraaortaler Metastasen auf den Befall der suprarenalen Lymphknoten schließen? Wie hoch ist der Befall des suprarenalen Areals und inwiefern gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen suprarenalen Regionen?
- Welchen Einfluss hat der Lymphknotenbefall auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben?
- Wie wirkt sich die suprarenale Lymphknotenentfernung auf intraoperative Parameter aus?
- Inwiefern beeinflusst die suprarenale Lymphonodektomie den postoperativen Verlauf der Patientinnen und den stationären Aufenthalt?

## 4. MATERIAL UND METHODE

Diese retrospektive Studie beinhaltet die Untersuchung klinischer Daten von 87 Patientinnen, die an einem Zervixkarzinom erkrankten und in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Jena in den Jahren von 2006 bis 2013 mithilfe der abdominalen radikalen Hysterektomie, der als TMMR verschlüsselten Operation oder Exenteration operiert wurden.

Die Befürwortung und zustimmende Bewertung der retrospektiven Untersuchung zur suprarenalen Lymphonodektomie bei gynäkologischen Tumoren erfolgte am 01.10.2015 durch die Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Jena (Bearbeitungsnr. 4561-10/15).

### 4.1 Operatives Vorgehen

Seit einigen Jahren erfolgt bei vielen Patientinnen mit Zervixkarzinom im Rahmen der Operation zusätzlich zur pelvinen und paraaortalen Lymphknotenentfernung die suprarenale Lymphonodektomie (siehe Abb. 4-1 und Abb. 4-2). Die Entscheidung zu diesem Vorgehen ist im Wesentlichen vom klinischen pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenbefall abhängig und wird zusätzlich durch Risikofaktoren (Tumorgroße > 4 cm, L1- und V1-Situation) beeinflusst. Alle Patientinnen wurden im Rahmen der Aufklärung zur Operation umfänglich darüber informiert und stimmten zu, dass bei Verdacht auf einen möglichen Befall der suprarenalen Lymphknotenregion diese ebenfalls im Rahmen des durchgeführten Eingriffs mit entfernt werden würden.

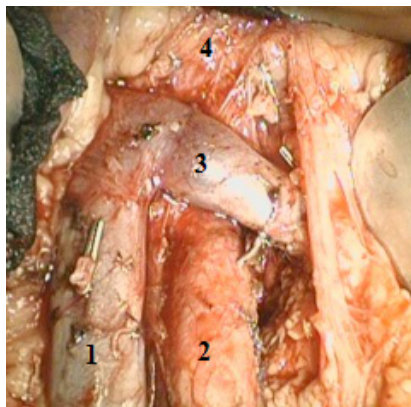


Abb. 4-1: Paraaortale und suprarenale Lymphknotenregion. 1 Vena cava inferior 2 Aorta abdominalis 3 Vena renalis sinistra 4 Lymphknotengebiet um die Arteria mesenterica superior

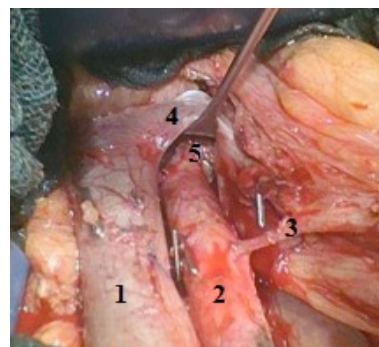


Abb. 4-2: Zugangsweg zu den Lymphknoten um die Nierengefäße. 1 Vena cava inferior 2 Aorta abdominalis 3 Arteria mesenterica inferior 4 Vena renalis sinistra 5 Operativer Zugangsweg zu den Lymphknoten der Nierengefäße

Der Verschluss der durchtrennten Lymphgefäße erfolgte in den ersten Jahren nur mithilfe von bipolarer Koagulation. Später wurden zusätzlich Titanclips und gerinnungshemmende Substanzen in die suprarenale Region gelegt, um ein besseres Verkleben der Lymphgefäße zu erreichen.

## **4.2 Datenerhebung**

Zunächst erfolgte die Erfassung aller Patientinnen, die zwischen 2006 und 2013 an einem Zervixkarzinom in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Jena operiert wurden. Wichtig dabei war, dass für diesen Eingriff die abdominale radikale Hysterektomie, die als TMMR verschlüsselte Operation oder Exenteration Anwendung fanden. Erfüllte eine Patientin dieses Kriterium nicht, wurde sie aus der Studie ausgeschlossen. Eine Excel-Datenbank diente zur Sicherung der Parameter.

Die Datenerhebung wurde mithilfe des elektronischen Erfassungssystems (SAP) der Frauenklinik und den Akten der Patientinnen aus dem Zentralarchiv des Universitätsklinikums in Jena durchgeführt. Diese beinhalteten neben den Angaben der Frauenklinik auch die histologischen Befunde aus dem Institut für Pathologie sowie Informationen der Strahlengklinik Jena, in der die Weiterbehandlung der meisten Frauen erfolgte. Wählten die Patientinnen zur Anschlusstherapie eine heimatnahe Klinik, waren die Berichte in den meisten Fällen zugeschickt worden und befanden sich in den Akten.

Die Auswertung umfasste Anamnesebögen, Operationsberichte und Narkoseprotokolle, die Pflegedokumentation des postoperativen stationären Aufenthaltes, histologische Befunde sowie Berichte bildgebender Verfahren und der Weiterbehandlung.

Zur Ergänzung fehlender Informationen diente das Thüringer Krebsregister, welches in Jena mithilfe des Gießener Tumordokumentationssystems (GTDS) verwaltet wird, und bei einigen Patientinnen das Computerprogramm COPRA der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin.

Praxen der zuständigen niedergelassenen Gynäkologen und Hausärzte wurden per Fax informiert und anschließend telefonisch kontaktiert, um zusätzliche Daten über den postoperativen Verlauf des Zustands der Patientinnen einzuholen.

War für den Beginn der adjuvanten Therapie oder als Sterbedatum nur der Monat bekannt, so wurde der erste Tag des betreffenden Monats als genaues Datum gewählt.

### **4.3 Patientinnenkollektiv**

Insgesamt umfasste die Auswertung 87 Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom, die von 2006 bis 2013 mithilfe offener Verfahren in der Frauenklinik in Jena operiert wurden. Laparoskopische Verfahren wurden ausgeschlossen, um hinsichtlich der therapiebezogenen Parameter eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Entscheidung für die jeweilige Operationsmethode hing von Größe und Infiltrationsmuster des Tumors sowie dem Tumorstadium ab.

Einschlusskriterien waren:

- Operation am Zervixkarzinom mithilfe der abdominalen radikalen Hysterektomie, der als TMMR verschlüsselten Operation oder Exenteration (vordere, hintere oder totale)
- Lymphknotenentfernung mindestens paraaortal (für die Kontrollgruppe)

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- Vorherige radikale Hysterektomie (z. B. vor einer Exenteration)
- Operation ohne Lymphknotenentfernung
- Andere Operationsverfahren (laparoskopische Verfahren, z. B. laparoskopische radikale Hysterektomie)

Die Aufteilung der Patientinnen erfolgte in zwei Gruppen (siehe Tab. 4-1). Die Kontrollgruppe bestand aus 43 Patientinnen, die regulär die pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung erhielten. Bei der suprarenalen Gruppe mit 44 Patientinnen wurden zusätzlich die Lymphknoten um die Nierengefäße, die Arteria mesenterica superior, den Truncus coeliacus und am Ligamentum hepatoduodenale entnommen.

*Tabelle 4-1: Aufteilung des Patientinnenkollektivs (n = 87)*

Gesamtanzahl der Patientinnen	Suprarenale Gruppe	Kontrollgruppe
n = 87 (100%)	n = 44 (50,6%)	n = 43 (49,4%)

#### **Alter und Body-Mass-Index (BMI)**

Der Altersdurchschnitt lag in der Kontrollgruppe bei 56,4 Jahren (23,9 bis 81,8 Jahre, Median 54,8 Jahre) und in der suprarenalen Gruppe bei 55,6 Jahren (25,9 bis 78,7 Jahre, Median 56,6 Jahre).

Der Mittelwert für den BMI der Patientinnen betrug in der Kontrollgruppe 27,6 kg/m<sup>2</sup> (15,6 bis 48,4 kg/m<sup>2</sup>, Median 27,1 kg/m<sup>2</sup>) und in der suprarenalen Gruppe 26,5 kg/m<sup>2</sup> (18,9 bis 46,9 kg/m<sup>2</sup>, Median 25,5 kg/m<sup>2</sup>).

### Tumorstadien

Zum Vergleich der beiden Gruppen wurden folgende Patientendaten berücksichtigt:

- histologischer Subtyp
- Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation
- Residual (R)-Status
- Lymphgefäß- (L) und Gefäßinvasion (V)
- Grading (G)
- metrische Tumorgröße

### Intraoperative Parameter

Im Rahmen des intraoperativen Vergleichs der Gruppen wurden folgende Parameter erfasst:

- Operationsdauer
- Anzahl verwendeter Erythrozytenkonzentrate intraoperativ
- bestehende Verwachsungen im Abdomen
- Auftreten von Komplikationen

### Postoperative Komplikationen

Zum Erfassen der postoperativen Komplikationen diente die Klassifikation von Clavien und Dindo (Dindo et al. 2004) (siehe Tab. 4-2). Diese wurde 2004 veröffentlicht und seitdem zunehmend für die Einteilung postoperativer Komplikationen in verschiedenen Fachbereichen verwendet. Bis März 2009 berichteten 214 Artikel von der Inanspruchnahme dieses Klassifikationssystems (Clavien et al. 2009).

Es diente in unserer Studie zur Erfassung der Frühkomplikationen, welche innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ auftraten.

Tabelle 4-2: Einteilung postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo et al. 2004)

Grad	Definition
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jede Abweichung des eigentlichen postoperativen Verlaufs ohne Notwendigkeit einer medikamentösen Behandlung, Operation, Endoskopie oder radiologischen Intervention</li> <li>- Behandlungsbedürftige Wundinfektionen (Eröffnung)</li> <li>- Medikamentöse Behandlung mit: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie</li> </ul>
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Benötigte medikamentöse Behandlung mit anderen als den unter I genannten</li> <li>- Bluttransfusion</li> <li>- Totale parenterale Ernährung</li> </ul>
<b>III</b>	- Erforderliche operative, endoskopische oder radiologische Intervention
III a	- Ohne Allgemeinanästhesie
III b	- Unter Allgemeinanästhesie
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lebensbedrohliche Komplikationen, die einen Aufenthalt auf Intensivstation (ITS)/ intermediate care notwendig machen</li> <li>- Inkl. ZNS-Komplikationen: Hirnblutung, ischämischer Schlaganfall, Subarachnoidalblutung (beinhaltet nicht Transitorische Ischämische Attacke)</li> </ul>
IV a	- Dysfunktion eines Organes (inkl. Dialyse)
IV b	- Multiorganversagen
<b>V</b>	- Tod des Patienten
„d“	Wenn der Patient zum Zeitpunkt der Entlassung unter einer Komplikationen leidet, wird die Nachsilbe „d“ ( <i>disability</i> ) angefügt. Eine weiterführende Beobachtung ist notwendig um die Komplikation voll zu erfassen.

Neben der Klassifizierung postoperativer Frühkomplikationen wurden weitere Parameter des Krankheitsverlaufs berücksichtigt. Dazu gehörten:

- Anzahl postoperativ verwendeter Erythrozytenkonzentrate
- Häufigkeit postoperativer Spätkomplikationen (später als 30 Tage)
- Beginn der postoperativen adjuvanten Therapie
- Auftreten von Rezidiven und deren Zeitpunkt
- Zeitpunkt des Versterbens der Patientin bzw. der letzten Information

#### **4.4 Statistische Verfahren**

Zur statistischen Auswertung der Arbeit wurde das Programm „IBM SPSS Statistics“ (Version 22) für Windows 8 verwendet.

Der Vergleich zwischen den Patientengruppen erfolgte mithilfe der deskriptiven Statistik (Häufigkeitstabellen) unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung bei Normalverteilung. Lag keine Normalverteilung der Werte vor, wurden der Median und das erste (1.Q.) und dritte Quartil (3.Q.) verwendet. Bestehende Unterschiede zwischen den Kategorien zweier Variablen wurden unter Zuhilfenahme des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.

Für Variablen mit Rangcharakter erfolgte die Prüfung auf einen Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven mittels Mann-Whitney-U-Test.

Der prozentuale Befall der Lymphknotenregionen wurde unter Verwendung des Scatterplots veranschaulicht.

Für Kreuztabellen zur Gegenüberstellung von Lymphknoteneigenschaften erfolgte der Vergleich mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fisher.

Zur Darstellung der Überlebenszeit und der rezidivfreien Zeit diente die Kaplan-Meier-Kurve. Der Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen zwei Patientengruppen erfolgte mittels Log-Rank-Test. Als Zeitraum galt der Tag der Operation bis hin zum Auftreten eines Rezidivs oder dem Versterben der Patientin. Zensierte Personen, bei denen das Ereignis Tod bzw. Auftreten eines Rezidivs bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht eintrat oder die aufgrund fehlenden Kontakts und fehlender Informationen nach kurzer Nachbeobachtungszeit entfielen, wurden ebenfalls berücksichtigt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich hierbei vom Operationstag bis zum letzten Tag, an dem eine Information der Patientin bekannt war.

Auf Grund der bisher relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten der Patientinnen war ein Vergleich der 1- oder 2-Jahresüberlebensrate nicht möglich. Als Vergleichsparameter wurde das mediane Gesamt- bzw. rezidivfreie Überleben gewählt. Dies bezeichnet den Zeitraum in Monaten, nach dem 50 % der beobachteten Patientinnen versterben oder ein Rezidiv auftritt. War der Median bis zum Ende des beobachteten Zeitraumes nicht erreicht, konnte für das entsprechende Kollektiv keine Angabe erfolgen. Der prozentuale Anteil der noch lebenden bzw. rezidivfreien Fälle wurde stattdessen erfasst. Somit erscheint in einigen Er-

gebnissen sowohl eine Aussage über das mediane Überleben in Monaten der einen als auch eine Prozentzahl (ohne Angabe des medianen Überlebens) der anderen Gruppe.

Als statistisch signifikant wurde eine Wahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  angenommen, ein  $p$ -Wert  $< 0,001$  galt als höchst signifikant.



## 5. ERGEBNISSE

### 5.1 Vergleich der Patientengruppen

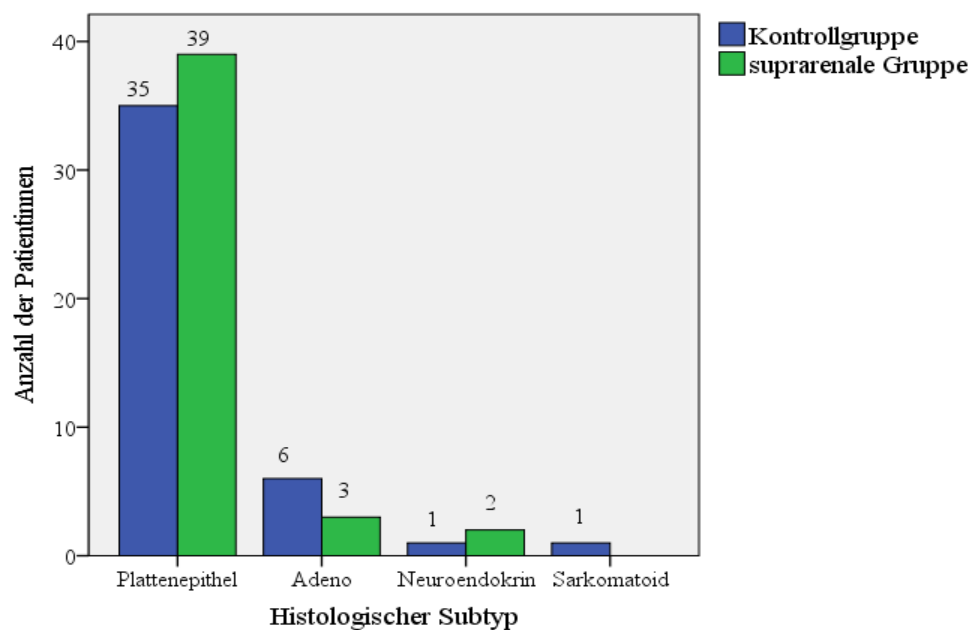
#### 5.1.1 Tumorcharakteristika

##### Histologie des Tumors

Das Plattenepithelkarzinom war der häufigste histologische Subtyp und wurde bei 74 Patientinnen (85,1 %) gefunden. Neun Patientinnen (10,3 %) hatten ein Adenokarzinom, drei (3,4 %) ein neuroendokrines Karzinom und bei einer Patientin (1,2 %) lag ein sarkomatoides Karzinom vor. Die Verteilung innerhalb der Gruppen findet sich in Tabelle 5-1 und Abbildung 5-1.

*Tabelle 5-1: Histologische Subtypen des Zervixkarzinoms (n = 87)*

Histologischer Subtyp	Suprenale Gruppe n = 44 (100 %)	Kontrollgruppe n = 43 (100 %)	Gesamt n = 87 (100 %)
Plattenepithel	39 (88,6 %)	35 (81,4 %)	74 (85,1 %)
Adeno	3 (6,8 %)	6 (14,0 %)	9 (10,3 %)
Neuroendokrin	2 (4,5 %)	1 (2,3 %)	3 (3,4 %)
Sarkomatoid	0	1 (2,3 %)	1 (1,1 %)



*Abbildung 5-1: Histologische Subtypen des Zervixkarzinoms*

## Tumorstadien

Die Einteilung in die Tumorstadien erfolgte entsprechend der TNM-Klassifikation. Zur besseren Auswertung wurden in Anlehnung an das FIGO-System (Del Carmen M. G. 2014) die Gruppen ypT0, pT1a1 bis pT1a2 (mikroinvasives Karzinom), pT1b1 bis pT2a2 (frühinvasives Karzinom) und pT2b bis pT4 (lokoregionär fortgeschrittenes Karzinom) unterschieden. Bei zwei der Patientinnen lag nach neoadjuvanter Therapie das Tumorstadium ypT0 vor, eine Frau in der Kontrollgruppe hatte ein Zervixkarzinom vom Stadium pT1a, bei 24 Patientinnen fanden sich die Stadien pT1b bis pT2a und in 60 Fällen die Stadien pT2b bis pT4 (siehe Tab. 5-2).

Die Einteilung in die N-Klassifikation ergab für insgesamt 29 Fälle (33,3 %) das Stadium pN0 und bei 58 Patientinnen (66,7 %) das Stadium pN1.

Bei 64 Patientinnen (80 %) konnten keine Metastasen nachgewiesen werden (pM0), in 16 Fällen (20 %) ergab sich das Stadium pM1. Bei sieben Frauen fehlten diesbezüglich die Angaben. In der suprarenalen Gruppe traten häufiger Metastasen auf (28,2 % vs. 12,2 %).

Der R-Status ergab bei 52 Fällen (65,8 %) einen vollständig im Gesunden entfernten Tumor (R0), in 24 Patientinnen (30,4 %) reichte der Tumor mikroskopisch noch bis an den Absetzungsrand heran (R1), bei zwei Frauen (2,5 %) makroskopisch (R2). Letzteres war einmal durch einen flächenartigen Überzug des Tumors an den Iliakalgefäßen verursacht, im anderen Fall fand sich intraoperativ ein zerfallendes Tumorkonglomerat von Rektosigmoid, Uterus und Harnblase. Bei einer Patientin (1,3 %) war die Angabe RX zu finden, d.h. das Vorhandensein eines Residualtumors konnte nicht beurteilt werden. Für acht Patientinnen waren keine Informationen verfügbar.

Angaben zur Invasion von Lymph- (L) oder Blutgefäßen (V) konnten nur in 79 bzw. 69 Patientinnen ermittelt werden. Der pL0-Status, d.h. keine lymphatische Invasion, fand sich in den beiden Gruppen bei elf (26,2 %) bzw. zwölf (32,4 %, Kontrollgruppe) Patientinnen, der pL1-Status lag etwas häufiger in der suprarenalen Gruppe vor (73,8 % vs. 67,6 %). Auch bei den Angaben zur Blutgefäßinvasion waren kaum Unterschiede zwischen den Gruppen auszumachen. Der Status pV0, d.h. kein Befall der Gefäße durch den Tumor, war bei 23 (67,6 %) bzw. 26 (74,3 %, Kontrollgruppe) Patientinnen vertreten, der Status pV1 bei elf (32,4 %) bzw. neun (25,7 %) Frauen.

Das Grading gibt Auskunft über die Differenzierung des Tumorgewebes und reicht von G1 (gut differenziert, dem Ursprungsgewebe noch sehr ähnlich) bis hin zu G4 (undifferenziert, keine Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe). Die G-Klassifikation konnte für 82 Patientinnen erfasst werden. In zwei Fällen waren Zwischenstadien (G 1-2 bzw G 2-3) angegeben.

Hier wurde einheitlich die höhere Angabe (G2 bzw. G3) verwendet. Die Verteilung zwischen den beiden Gruppen war erneut relativ ähnlich. In der Kontrollgruppe trat eine höhere Anzahl an Tumoren im Stadium G2 auf (41,5 % vs. 24,4 %), während G3 bei suprarenaler Lymphonodektomie häufiger vorhanden war (73,2 % vs. 56,1 %). Der G1- und G4-Status kamen jeweils nur einmal vor.

Nachfolgende Tabelle (Tab. 5-2) stellt die Ergebnisse unter Berücksichtigung der beiden Kollektive dar.

Tabelle 5-2: Verteilung der Tumorstadien

	Suprarenale Gruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
T-Klassifikation (n = 87)			
ypT0	2 (4,5 %)	0	2 (2,3 %)
pT1a	0	1 (2,3 %)	1 (1,1 %)
pT1b1 - pT2a2	11 (25 %)	13 (30,2 %)	24 (27,6 %)
pT2b - pT4	31 (70,5 %)	29 (67,4 %)	60 (69 %)
N-Klassifikation (n = 87)			
pN0	14 (31,8 %)	15 (34,9 %)	29 (33,3 %)
pN1	30 (68,2 %)	28 (65,1 %)	58 (66,7 %)
M-Klassifikation (n = 80)			
pM0	28 (71,8 %)	36 (87,8 %)	64 (80 %)
pM1	11 (28,2 %)	5 (12,2 %)	16 (20 %)
R-Status (n = 79)			
R0	26 (66,7 %)	26 (65 %)	52 (65,8 %)
R1	12 (30,8 %)	12 (30 %)	24 (30,4 %)
R2	0	2 (5 %)	2 (2,5 %)
RX	1 (2,5%)	0	1 (1,3 %)
L-Status (n = 79)			
pL0	11 (26,2 %)	12 (32,4%)	13 (29,1 %)
pL1	31 (73,8 %)	25 (67,6 %)	56 (70,9 %)
V-Status (n = 69)			
pV0	23 (67,6 %)	26 (74,3 %)	49 (71,0 %)
pV1	11 (32,4 %)	9 (25,7 %)	20 (29,0 %)
G-Status (n = 82)			
G1	0	1 (2,4 %)	1 (1,2 %)
G2	10 (24,4 %)	17 (41,5 %)	27 (33 %)
G3	30 (73,2 %)	23 (56,1 %)	53 (64,6 %)
G4	1 (2,4 %)	0	1 (1,2 %)

### Tumorgroße

Die Tumorgroße der suprarenalen Gruppe lag im Median bei 48,0 mm (1.Q. 35,0 mm; 3.Q. 69,0 mm, Mittelwert 51,2 mm), in der Kontrollgruppe betrug sie 50,0 mm (1.Q. 32,5 mm; 3.Q. 69,75 mm, Mittelwert 51,5 mm).

### 5.1.2 Therapieverfahren

#### Art der primären Therapie

Bei vier Patientinnen lag ein Rezidivtumor vor, der in drei Fällen zunächst mittels Radiochemotherapie und bei einer Patientin mit alleiniger Bestrahlung behandelt wurde, worunter er rückläufig war. In den verbleibenden 83 Frauen handelte es sich um Primärtumore. 73 Patientinnen (83,9 %) erhielten initial die chirurgische Therapie. Bei einer Frau wurde zuerst in einer anderen Klinik eine explorative Längsschnitt-Laparotomie mit Adnexektomie und Teil-Lymphknotenentfernung pelvin realisiert, diese dann aber wegen parametraner Infiltration abgebrochen und in der Frauenklinik Jena erneut operiert. Bei insgesamt 14 Patientinnen (16,1 %) erfolgte primär die neoadjuvante Therapie. Diese bestand bei sieben Frauen (8,0 %) aus der kombinierten Radiochemotherapie, in sechs Fällen (6,9 %) wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt und eine Patientin (1,1 %) erhielt primär eine Strahlentherapie. Nachstehende Tabelle zeigt die Aufteilung in die beiden Gruppen (Tab. 5-3).

*Tabelle 5-3: Art der primären Therapie (n = 87)*

Art der Therapie	Suprarenale Gruppe n = 44 (100 %)	Kontrollgruppe n = 43 (100 %)	Gesamt n = 87 (100 %)
Operation als Primärtherapie	35 (79,5 %)	38 (88,4 %)	73 (83,9 %)
Primäre Radiochemotherapie	5 (11,4 %)	2 (4,7 %)	7 (8,0 %)
Primäre Chemotherapie	4 (9,1 %)	2 (4,7 %)	6 (6,9 %)
Primäre Strahlentherapie	0	1 (2,3 %)	1 (1,1 %)

#### Operationsverfahren

In beiden Gruppen stellte die als TMMR verschlüsselte Operation die am häufigsten gewählte Therapiemethode dar (61,4 % suprarenale bzw. 55,8 % Kontrollgruppe). Bei insgesamt 24 (je zwölf pro Gruppe) Patientinnen wurde eine Exenteration durchgeführt, fünf (11,4 %) der suprarenalen und sieben (16,3 %) Patientinnen der Kontrollgruppe erhielten eine radikale Hysterektomie. Einzelheiten finden sich in der nachfolgenden Tabelle (Tab. 5-4).

*Tabelle 5-4: Operationsverfahren (n = 87)*

Operationsverfahren	Suprarenale Gruppe n = 44 (100 %)	Kontrollgruppe n = 43 (100 %)	Gesamt n = 87 (100 %)
TMMR	27 (61,4 %)	24 (55,8 %)	51 (58,6 %)
Radikale Hysterektomie	5 (11,4 %)	7 (16,3 %)	12 (13,8 %)
Vordere Exenteration	6 (13,6 %)	3 (7,0 %)	9 (10,4 %)
Hintere Exenteration	2 (4,5 %)	2 (4,7 %)	4 (4,6 %)
Totale Exenteration	4 (9,1 %)	7 (16,3 %)	11 (12,6 %)

### Art der adjuvanten Therapie

Fast die Hälfte der suprarenalen Gruppe (47,7 %) wurde mittels Radiochemotherapie behandelt, in der Kontrollgruppe handelte es sich um 34,9 %. Bei acht Frauen (18,2 %) der suprarenalen Gruppe und fünf Frauen (11,6 %) der Kontrollgruppe fiel die Entscheidung zur Chemotherapie. Die Durchführung einer alleinigen Radiotherapie erfolgte in 4,5 % bzw. 18,6 %. 28 Patientinnen (32,2 %), darunter 13 der suprarenalen und 15 der Kontrollgruppe, erhielten postoperativ keine adjuvante Therapie (vgl. Tab. 5-5).

*Tabelle 5-5: Art der adjuvanten Therapie (n = 87)*

Art der adjuvanten Therapie	Suprarenale Gruppe n = 44 (100 %)	Kontrollgruppe n = 43 (100 %)	Gesamt n = 87 (100 %)
Keine adjuvante Therapie	13 (29,5 %)	15 (34,9 %)	28 (32,2 %)
Radiochemotherapie	21 (47,7 %)	15 (34,9 %)	36 (41,4 %)
Chemotherapie	8 (18,2 %)	5 (11,6 %)	13 (14,9 %)
Radiotherapie	2 (4,5 %)	8 (18,6 %)	10 (11,5 %)

## **5.2 Untersuchung des Lymphknotenbefalls**

Insgesamt wurden bei den 87 Patientinnen intraoperativ zwischen 28 und 153 Lymphknoten entfernt, im Median waren es 85 Lymphknoten (1.Q. 66; 3.Q. 112), von denen bei zwei (1.Q. 0; 3.Q. 9) Lymphknoten ein Befall vorlag. Im Falle eines vorherigen operativen Stagings inkl. Lymphknotenentfernung wurden diese mit in die Zählung einbezogen. Auch die Anzahl der entnommenen Lymphknoten im Rahmen der Skalenuslymphknotenbiopsie, die bei einigen Patientinnen zur Überprüfung eines möglichen systemischen Befalls erfolgte, ist im Gesamtlmphknotenstatus mit berücksichtigt.

### 5.2.1 Verteilung des Befalls paraaortaler Lymphknoten in Abhängigkeit von pelvinen Lymphknotenmetastasen

Pelvin wurden im Median 42 Lymphknoten (1.Q. 30; 3.Q. 57) entnommen, wovon 1,5 Lymphknoten (1.Q. 0; 3.Q. 6,25) befallen waren. Insgesamt fanden sich bei 54 Patientinnen (62,1 %) pelvine Metastasen.

Die isolierte Betrachtung des paraaortalen Lymphknotenbefalls zeigte, dass bei 58 Frauen (66,6 %) keine Lymphknotenmetastasen vorhanden waren. Die Anzahl entnommener Lymphknoten lag zwischen sechs und 74. Im Median wurden 27 Lymphknoten (1.Q. 20; 3.Q. 37) aus dieser Region entfernt, von denen keine (1.Q. 0; 3.Q. 2) befallen waren.

Folgende Abbildung 5-2 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen pelvinem und paraaortalem Lymphknotenbefall. Verglichen wurde dabei der prozentuale Befall (befallene zu gesamt entnommenen Lymphknoten) der einzelnen Regionen. Es erfolgte eine getrennte Betrachtung der beiden Gruppen.

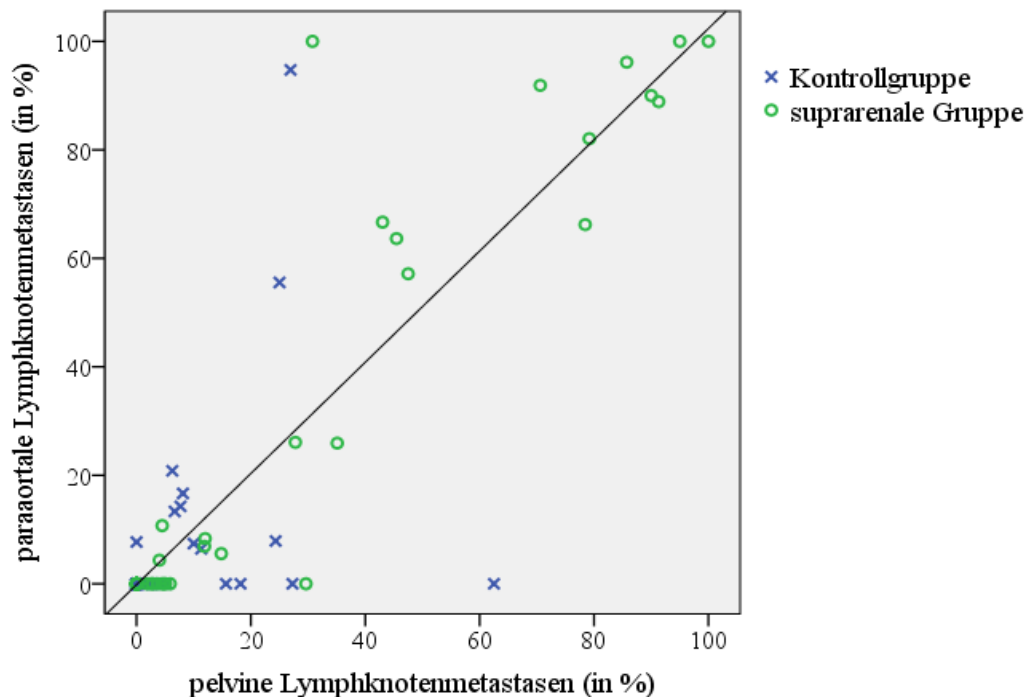


Abbildung 5-2: Paraaortaler Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von pelvinen Lymphknotenmetastasen (Angabe in Prozent: befallene zu gesamt entnommenen Lymphknoten)

Mit zunehmendem pelvinen nahm auch der paraaortale Befall zu. Nur wenige Patientinnen zeigten größere Abweichungen. Eine davon, aus der Gruppe ohne suprarenale Lymphonodektomie, wies pelvin einen Befall von 62,5 % (zehn von 16 Lymphknoten befallen) auf, jedoch keine einzige paraaortale Lymphknotenmetastase. Zwei Patientinnen (je eine aus jeder Gruppe) hatten einen deutlichen paraaortalen Befall (100 % bzw. 94,7 %) und einen

viel geringeren Anteil pelviner Lymphknotenmetastasen (33,8 % bzw. 26,9 %). Bei nur einer Frau aus der Kontrollgruppe waren paraaortale Metastasen (1 von 13 Lymphknoten, 7,69 %) ohne pelvinen Befall (0 von 6 Lymphknoten) zu finden.

### Kontrollgruppe

In der Gruppe ohne suprarenale Lymphknotenentfernung wurden bei 17 Frauen keine befallenen pelvinen Lymphknoten gefunden. 16 von ihnen (94,1 %) wiesen ebenfalls keine Metastasen im paraaortalen Abschnitt auf. Sogenannte Skip-Metastasen traten nur bei einer Patientin auf. Von einem pelvinen Befall kann jedoch nicht gleichzeitig auf einen paraaortalen Befall geschlossen werden. Es lagen in nur einem Drittel der Fälle (34,6 %) zusätzlich paraaortale Lymphknotenmetastasen vor. Der exakte Test nach Fisher zeigte einen signifikanten Unterschied des paraaortalen in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenbefall ( $p = 0,03$ ), d.h., fanden sich pelvin noch keine Metastasen, war in der Regel auch im paraaortalen Abschnitt nicht damit zu rechnen. Bei pelvinem Befall zeigten sich jedoch auch in paraaortalen Bereich häufiger Tumorabsiedlungen. Nachfolgende Abbildung (Abb. 5-3) und stellt die Ergebnisse dar.

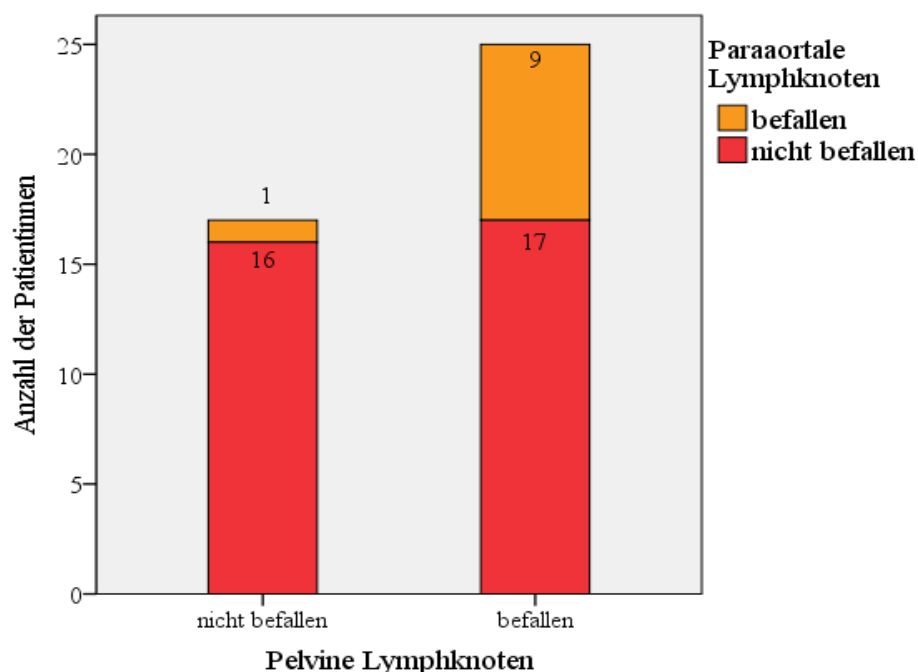


Abbildung 5-3: Auftreten von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen der Kontrollgruppe



### Suprarenale Gruppe

Die folgende Abbildung (Abb. 5-4) stellt das Befallsmuster der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten des Kollektivs mit suprarenaler Lymphknotenexstirpation dar. Bei keiner der Patientinnen mit freien pelvinen Lymphknoten war ein paraaortaler Befall zu verzeichnen. Der Anteil der Frauen mit Metastasen in beiden Regionen lag bei 67,9 %. Bei einem Drittel (32,1 %) beschränkte sich der Befall auf die pelvinen Lymphknoten. Im exakten Test nach Fisher ergab sich ein signifikanter Unterschied des paraaortalen Befalls in Abhängigkeit von pelvinen Lymphknotenmetastasen ( $p < 0,001$ ).

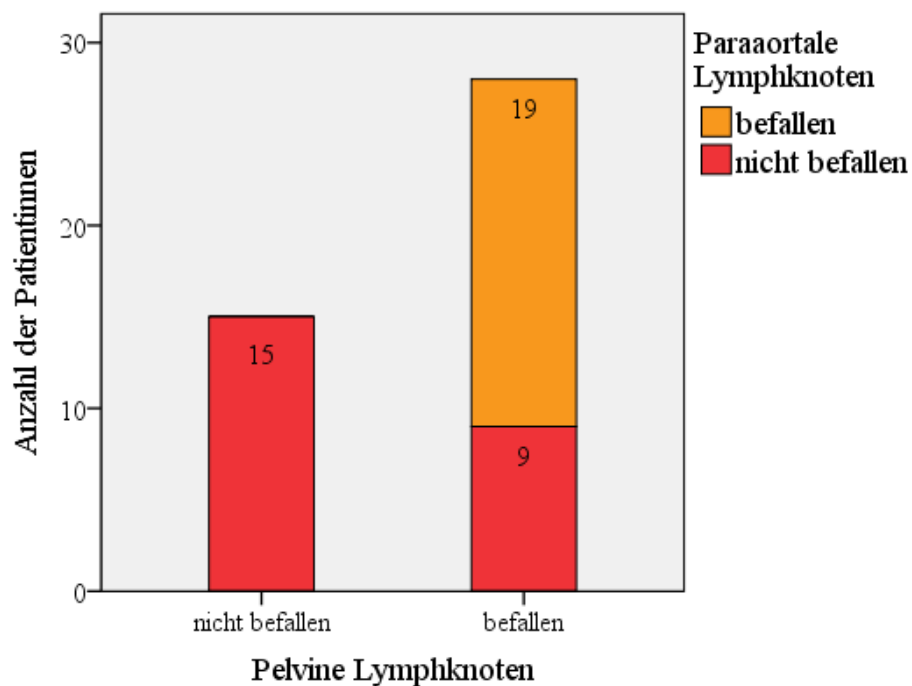


Abbildung 5-4: Auftreten von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit suprarenaler Lymphonodektomie

### **5.2.2 Verteilung des Befalls paraaortaler Lymphknoten**

#### Zusammenhang des Befalls zwischen Level III und IV

Die paraaortalen Regionen Level III und IV befinden sich in unterschiedlicher Entfernung vom pelvinen Lymphknotengebiet. Deswegen erfolgte eine grafische Untersuchung (Vgl. Abb. 5-5) auf mögliche Unterschiede im Grad des Befalls dieser beiden Areale. Die Betrachtung schloss nur eine kleine Anzahl Frauen ( $n = 6$ ) der Kontrollgruppe ein, da allein in diesen die getrennte pathologische Aufarbeitung der paraaortalen Region in Level III und Level IV erfolgt war.

Im Median wurden aus dem Level III zwölf Lymphknoten (1.Q. 7; 3.Q. 16) entnommen, von denen keiner (1.Q. 0; 3.Q. 3) Metastasen aufwies, im Level IV waren es im Median 16 Lymphknoten (1.Q. 11; 3.Q. 22) mit keinem Befall (1.Q. 0; 3.Q. 3).

Bei Frauen mit höherem Befall im Level III war auch eine stärkere Metastasierung im Level IV zu verzeichnen. Ein großer Unterschied, dass viel häufiger Lymphknoten im Level III als im Level IV betroffen sind, ließ sich nicht feststellen.

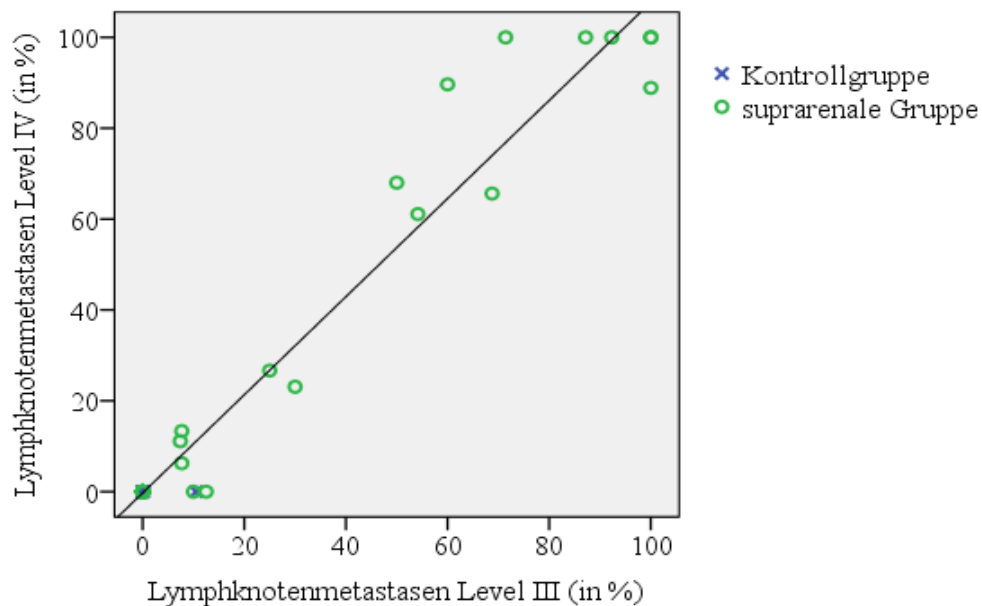


Abbildung 5-5: Zusammenhang zwischen dem prozentualen Lymphknotenbefall in Level III und IV  
(Angabe in Prozent: befallene zu gesamt entnommenen Lymphknoten)

### 5.2.3 Suprarenaler Lymphknotenbefall

Aus der suprarenalen Region wurden zwischen vier und 35 Lymphknoten entfernt. Der Median lag bei 19 Lymphknoten (1.Q. 14; 3.Q. 23), wovon keiner (1.Q. 0; 3.Q. 1, Maximum 20 LK) Metastasen aufwies. Bei einer Patientin ließ sich die Menge suprarenaler Lymphknoten aus der Gesamtzahl entnommener Lymphknoten nicht erfassen. Von den 43 anderen Frauen hatten 30 (69,8 %) keinen Befall. Bei den verbliebenen 13 (30,2 %) waren Lymphknotenmetastasen vorhanden.

Insgesamt wurden aus vier verschiedenen Regionen Lymphknoten entnommen: der Region um die Nierengefäße (NG), das Ligamentum hepatoduodenale (LH), den Truncus coeliacus (TC) und die Arteria mesenterica superior (AMS). In den nachfolgenden Tabellen erfolgt eine differenzierte Betrachtung der Regionen (Tab. 5-6) und des Befalls der entfernten Lymphknoten (Tab. 5-7).

*Tabelle 5-6: Regionen, aus denen die suprarenale Lymphonodektomie erfolgte (n = 43)*

Region	Anzahl der Fälle
Entnahme aus allen vier Regionen	34 (79,1 %)
Entnahme aus NG, TC und HD	4 (9,3 %)
Entnahme aus NG und AMS	2 (4,6 %)
Entnahme nur aus TC	3 (7,0 %)

*NG = Region um die Nierengefäße, TC = Region um den Truncus coeliacus, HD = Region um das Ligamentum hepatoduodenale, AMS = Region um die Arteria mesenterica superior*

*Tabelle 5-7: Befallene Lymphknoten der suprarenalen Region (n = 43)*

	Anzahl der Patientinnen, bei denen Lymphknoten aus der entsprechenden Region entfernt wurden (Anteil an der Grundgesamtheit in %)	Anzahl der Patientinnen, bei denen befallene Lymphknoten gefunden wurden (Anteil an den in der entsprechenden Region operierten Frauen in %)
NG	40 (93 %)	12 (30 %)
LH	38 (88,4 %)	4 (10,5 %)
TC	41 (95,4 %)	5 (12,2 %)
AMS	36 (83,7 %)	5 (13,9 %)

*NG = Region um die Nierengefäße, TC = Region um den Truncus coeliacus, HD = Region um das Ligamentum hepatoduodenale, AMS = Region um die Arteria mesenterica superior*

Eine Entfernung von Lymphknoten aus allen Regionen erfolgte in 34 Patientinnen (79,1 %). In vier Frauen (9,3 %) wurden drei Regionen einbezogen. In drei Patientinnen (7,0 %) wurden ausschließlich Lymphknoten um den TC und in zwei Frauen (4,6 %) nur aus den Regionen um die NG und die AMS entfernt. Am häufigsten war die Region um die NG befallen (30 %). Die anderen Gebiete zeigten einen Befall von 10,5 % bis 13,9 %. Am seltensten fanden sich Metastasen in den Lymphknoten um das Ligamentum hepatoduodenale.

In nachfolgender Tabelle (Tab. 5-8) ist die mediane Anzahl entnommener Lymphknoten der einzelnen Regionen aufgeführt. Die meisten wurden aus der Region um die NG entfernt (6 Lymphknoten). In der rechten Spalte ist, bezogen auf die Patientinnen, bei denen sich Lymphknotenmetastasen innerhalb der Regionen fanden, die relative Häufigkeit des Befalls dargestellt (d.h., wie viele von der Gesamtzahl entnommener Lymphknoten waren prozentual im Median befallen).

*Tabelle 5-8: Mediane Anzahl entnommener Lymphknoten der suprarenalen Region (n = 43) und mediane relative Häufigkeit befallener Lymphknoten*

	Mediane Anzahl entnommener Lymphknoten	Mediane relative Häufigkeit befallener Lymphknoten
NG	6 (1.Q. 3; 3.Q. 8, Max. = 20)	60 % (1.Q. 25,9 %; 3.Q. 100 %)
LH	4 (1.Q. 2; 3.Q. 7, Max. = 12)	0 % (1.Q. 0 %; 3.Q. 24,6 %)
TC	5 (1.Q. 3; 3.Q. 6, Max. = 14)	0 % (1.Q. 0 %; 3.Q. 65 %)
AMS	4 (1.Q. 2; 3.Q. 6, Max. = 8)	20 % (1.Q. 0 %; 3.Q. 87,5 %)

*NG = Region um die Nierengefäße, TC = Region um den Truncus coeliacus, HD = Region um das Ligamentum hepatoduodenale, AMS = Region um die Arteria mesenterica superior*

#### Verteilung des Befalls supraarenaler Lymphknoten in Abhängigkeit von dem Befall der paraaortalen

Der prozentuale Anteil paraaortal befallener zu insgesamt entnommenen Lymphknoten variierte zwischen 0 % und 100 %, im suprarenalen Bereich lag dieser zwischen 0 % und 85,7 %. Bei tumorfreien paraaortalen Lymphknoten traten in keinem Fall supraarenale Lymphknotenmetastasen auf. Bei einigen Patientinnen kam es bei höherer Anzahl befallener paraaortaler Lymphknoten zu einem größeren Anteil supraarenaler Metastasen. Dieser Trend war jedoch nicht bei allen Frauen zu erkennen. Häufig lag der Anteil paraaortaler Lymphknotenmetastasen deutlich über dem der suprarenalen (vgl. Abb. 5-6, entspricht den Punkten nahe der X-Achse). Eine Patientin wies sogar bei merklich erhöhtem prozentualen Befall paraaortaler Lymphknoten (66,2 %, 49 von 74 Lymphknoten befallen) keine supraarenalen Lymphknotenmetastasen auf. In nur einem Fall war bei relativ geringem paraaortalen Befall (25,9 %, 7 von 27 Lymphknoten befallen) ein deutlicher supraarenaler Befall (47,6 %, 10 von 21 Lymphknoten befallen) zu finden.

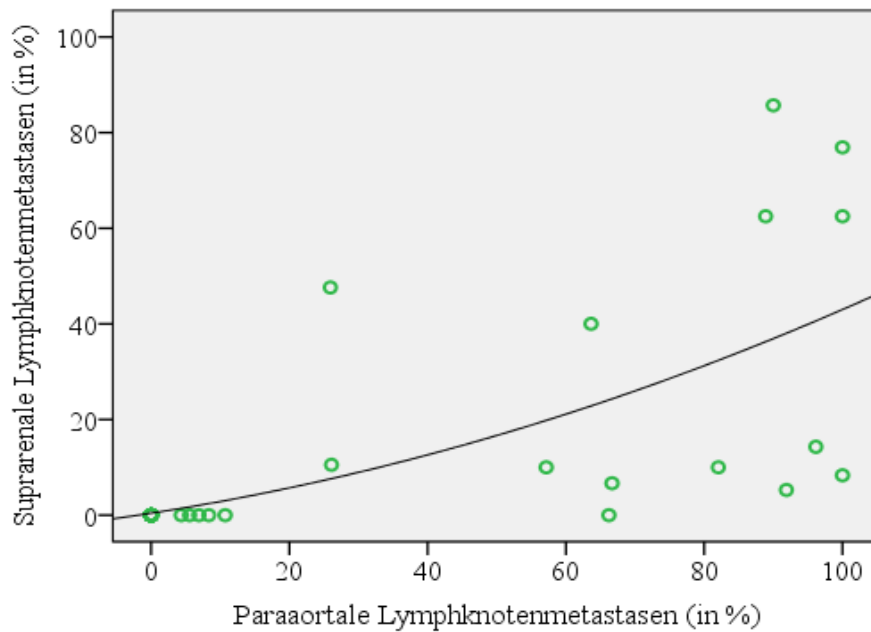


Abbildung 5-6: Suprarenaler Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von paraaortalen Lymphknotenmetastasen (Angabe in Prozent: befallene zu gesamt entnommenen Lymphknoten)

Die Aufschlüsselung der paraaortalen Lymphknoten in die Level III und IV und der jeweilige Vergleich mit der suprarenalen Region erbrachte keine Abweichung von dem für die Gesamtheit der paraaortalen Lymphknoten geltenden Trend (siehe Abb. 5-6).

#### Zusammenhang zwischen prozentualem paraaortalem Befall und suprarenalen Lymphknotenmetastasen

Im weiteren Verlauf der Studie wurde außerdem beobachtet, dass suprarenale Lymphknotenmetastasen erst ab einem paraaortalen Befall von mindestens 25 % auftraten (Vgl. Abb. 5-6 und Tab. 5-9).

Tabelle 5-9: Zusammenhang zwischen paraaortalem und suprarenalem Lymphknotenbefall (n = 43)

Paraaortaler Befall	Suprarenale Lymphknoten		Gesamt
	Nicht befallen (n = 30)	Befallen (n = 13)	
< 25 %	29 (100%)	0	29 (100 %)
≥ 25 %	1 (7,1%)	13 (92,9%)	14 (100 %)

Die Tabelle 5-9 verdeutlicht, dass bei den 29 Patientinnen mit weniger als 25 % paraaortaler Lymphknotenmetastasen keine einzige Frau einen suprarenalen Befall aufwies. Waren

mehr als 25 % der paraaortalen Lymphknoten befallen, fanden sich in nahezu allen Fällen ebenfalls suprarenale Metastasen.

### **5.3 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben**

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren zu betrachten. Der Fokus liegt dabei insbesondere auf der in dieser Studie erstmals systematisch mit entnommenen suprarenalen Region. Es gilt zu klären, welchen Einfluss der Befall dieser Lymphknoten hat.

Im Median betrug der Nachbeobachtungszeitraum für die Patientinnen der suprarenalen Gruppe 13,8 Monate, für die Kontrollgruppe 20,8 Monate. Die kürzeste Zeitspanne lag bei einer Patientin der Kontrollgruppe bei neun Tagen, da sie danach wieder in ihr Heimatland reiste und in den Akten keine weiteren Informationen verfügbar waren. Nach zehn Tagen verstarb eine Patientin der suprarenalen Gruppe. Der längste beobachtete Zeitraum lag in der Kontrollgruppe bei 90,5 Monaten, in der suprarenalen Gruppe bei 59,6 Monaten.

#### **5.3.1 Überleben und rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Entnahme suprarenaler Lymphknoten**

##### **Gesamtüberleben**

Insgesamt starben in der Kontrollgruppe 23 von 43 Patientinnen (53,5 %) innerhalb des beobachteten Zeitraums. Die kürzeste Überlebensspanne betrug elf Tage. In der Gruppe mit suprarenaler Lymphonodektomie starben von 44 Patientinnen 18 (40,9 %), eine davon bereits nach zehn Tagen. Es fand sich kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Frauen mit und ohne suprarenaler Lymphknotenentfernung ( $p = 0,781$ ). Der Median lag für die Kontrollgruppe bei 28,5, für die Versuchsgruppe bei 41,9 Monaten. Folgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse (Abb. 5-7).

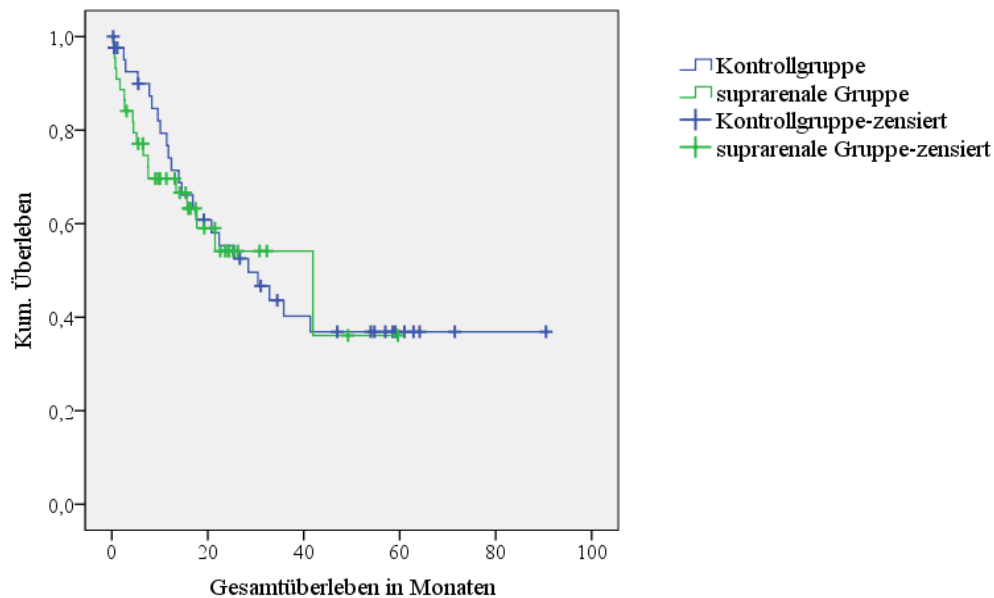


Abbildung 5-7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Entnahme suprarenaler Lymphknoten

### Rezidivfreies Überleben

In der Kontrollgruppe kam es in 17 Frauen zum Auftreten eines Rezidives (39,5 %), in der suprarenalen Gruppe waren 12 Patientinnen betroffen (27,3 %). Das erste Rezidiv trat nach 35 Tagen in der suprarenalen bzw. 46 Tagen in der Kontrollgruppe auf. Das späteste war nach 37,4 bzw. 37,6 Monaten verzeichnet. Somit zeigten die beiden Patientinnenkollektive keinen Unterschied im rezidivfreien Überleben ( $p = 0,960$ ). Die mediane rezidivfreie Zeit lag für die Versuchsgruppe bei 37,4 Monaten, für die Kontrollgruppe bei 33,9 Monaten (Abb. 5-8).

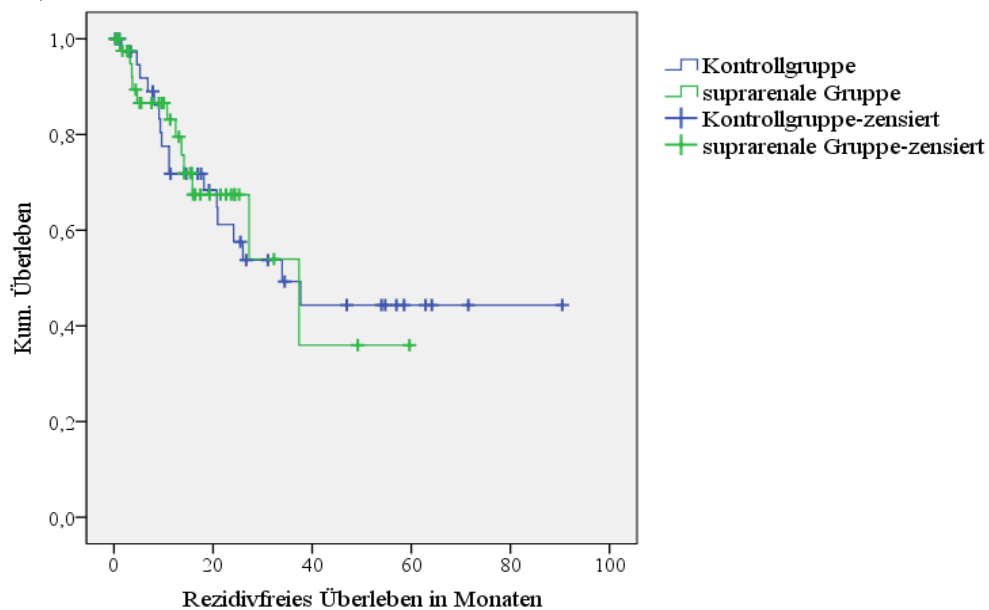


Abbildung 5-8: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Entnahme suprarenaler Lymphknoten

### 5.3.2 Überleben und rezidivfreies Überleben des gesamten Kollektivs in Abhängigkeit vom Befall paraaortaler Lymphknoten

#### Gesamtüberleben

Insgesamt lagen bei 29 Patientinnen des gesamten Patientenkollektivs paraaortale Lymphknotenmetastasen vor. Davon starben 22 Frauen (75,9 %). Nicht befallene Lymphknoten fanden sich in 58 Patientinnen, wovon 19 (32,8 %) verstarben. Der Median des Überlebens für die Gruppe mit paraaortalen Metastasen lag bei 11,4 Monaten, in der Gruppe ohne paraaortalen Lymphknotenbefall lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes noch 67,2 %, die Angabe eines Medians war somit nicht möglich. Es bestand ein höchst signifikanter Unterschied in Abhängig davon, ob paraaortale Lymphknoten befallen waren oder nicht ( $p < 0,001$ ). Zur Veranschaulichung dient die nachstehende Grafik (Abb. 5-9).

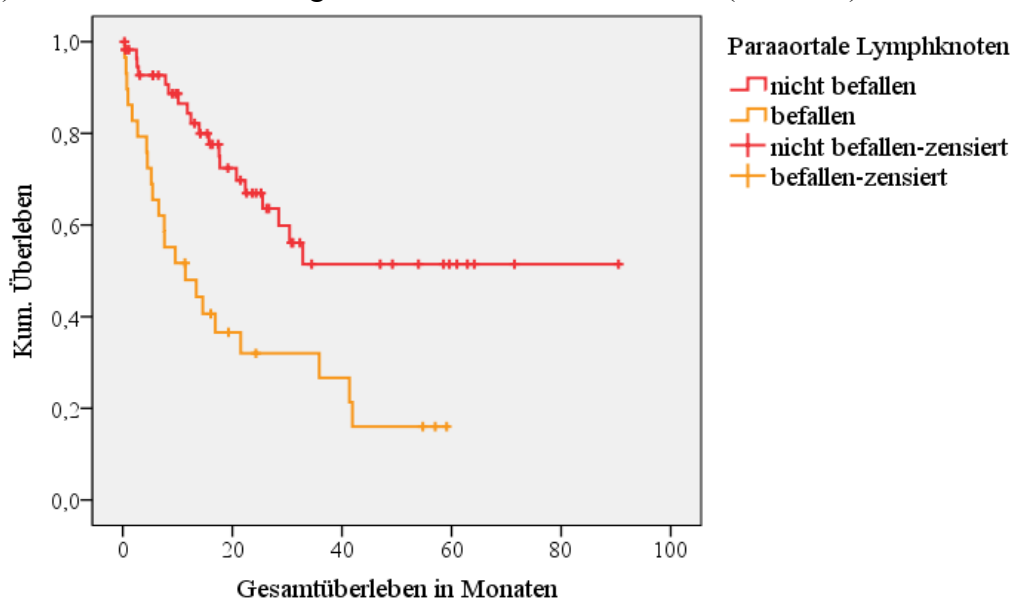


Abbildung 5-9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von paraaortalen Lymphknotenmetastasen im gesamten Kollektiv

#### Rezidivfreies Überleben

Rezidive traten in 17 (29,3 %) der 58 Frauen ohne und in zwölf (41,4 %) der 29 mit befallenen Lymphknoten auf. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs lag im befallenen Patientenkollektiv bei 27,3 Monaten, von den Patientinnen ohne befallene paraaortale Lymphknoten waren am Ende des Beobachtungszeitraumes noch 70,7 % rezidivfrei. Ob paraaortale Lymphknoten befallen waren oder nicht brachte keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven des Zervixkarzinoms ( $p = 0,165$ , Vgl. Abb. 5-10).



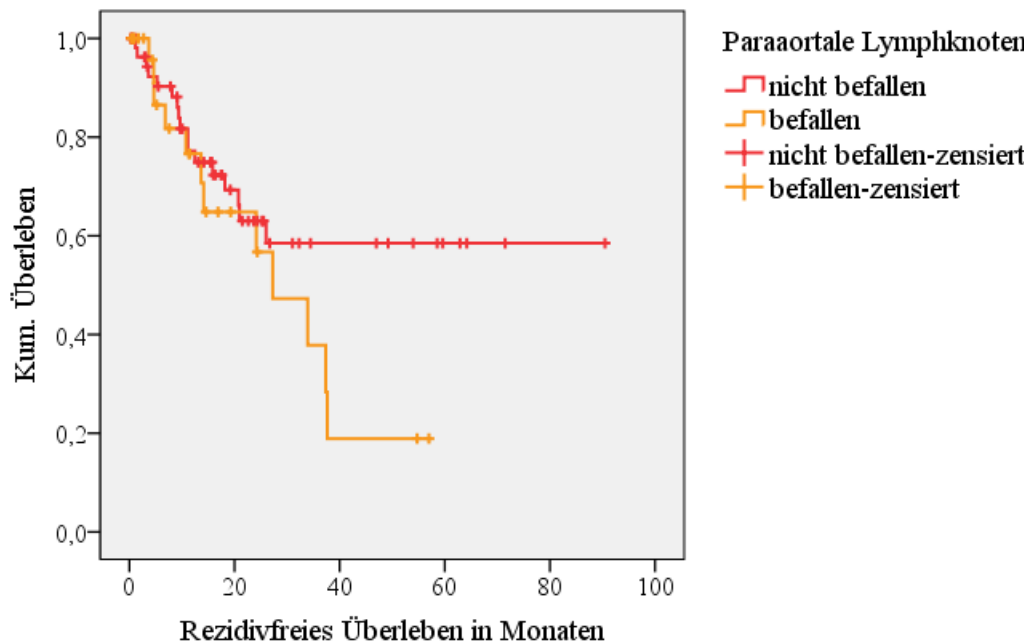


Abbildung 5-10: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von paraaortalen Lymphknotenmetastasen im gesamten Kollektiv

### 5.3.3 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Befall suprarenaler Lymphknoten

Im Folgenden wurde der Fokus auf die Frauen gelegt, bei denen suprarenale Lymphknoten entnommen und vom Pathologen auf ihren Befall hin untersucht wurden. Unter Berücksichtigung dessen wurde das Gesamtüberleben und rezidivfreie Überleben dieser beiden Gruppen betrachtet.

#### Gesamtüberleben

Von den 13 Frauen mit suprarenalen Lymphknotenmetastasen starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes elf (84,6 %). Ohne suprarenalen Befall verstarben sieben von 30 Patientinnen (23,3 %). Es konnte ein höchst signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben festgestellt werden ( $p < 0,001$ ). Der Median des Überlebens lag bei 6,5 Monaten für befallene suprarenale Lymphknoten, 76,7 % der Frauen ohne Metastasen lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes (siehe Abb. 5-11).

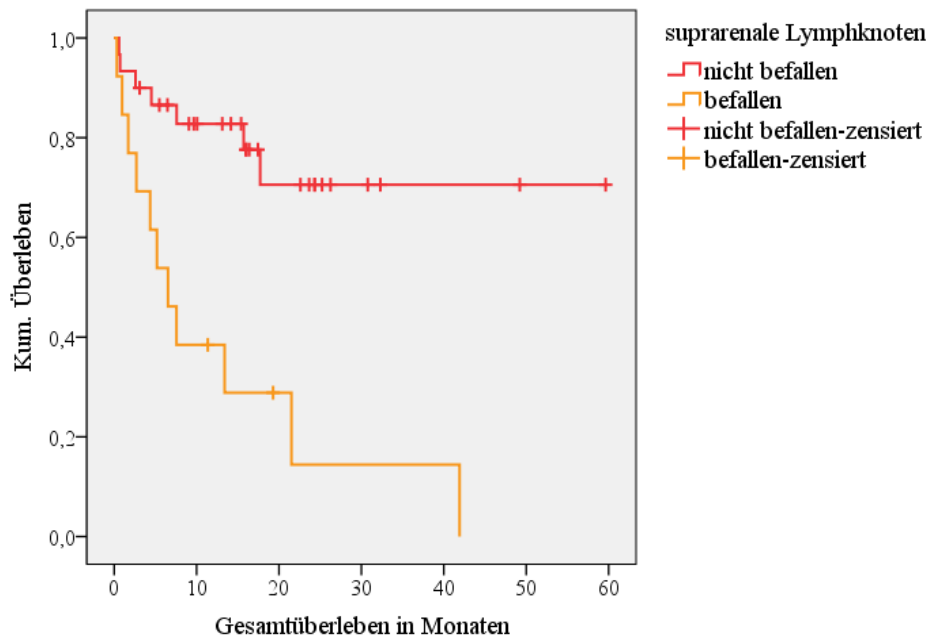


Abbildung 5-11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom suprarenalen Lymphknotenbefall

### Rezidivfreies Überleben

Wie in nachfolgender Grafik (Abb. 5-12) zu sehen ist, zeigte das rezidivfreie Überleben keinen Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen ( $p = 0,193$ ). Waren keine Metastasen in der suprarenalen Region zu finden, traten in 23,3 % (7 von 30 Frauen) Rezidive auf. Bei Frauen mit suprarenalem Befall kam es in 38,5 % (5 von 13 Frauen) zum erneuten Auftreten des Zervixkarzinoms. Hier lag das mediane rezidivfreie Überleben bei 27,3 Monaten, in der metastasenfreien Gruppe waren am Ende des Beobachtungszeitraumes 76,7 % ohne ein Rezidiv.

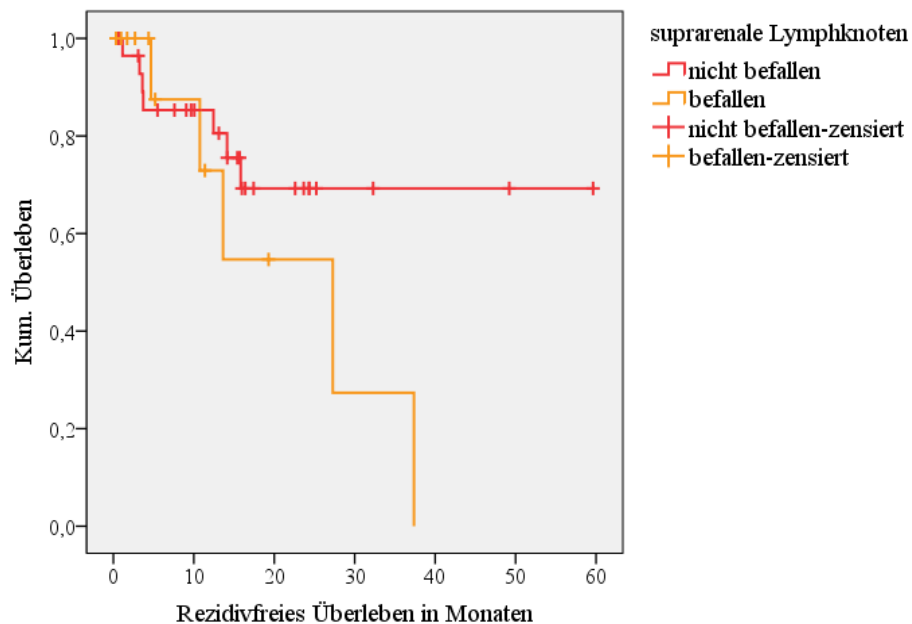


Abbildung 5-12: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom suprarenalen Lymphknotenbefall

### 5.3.4 Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl suparenal entnommener Lymphknotenstationen

#### Gesamtüberleben

Zu den vier suparenalen Lymphknotenstationen gehörten die Areale um die Nierengefäße, die Arteria mesenterica superior, den Truncus coeliacus und das Ligamentum hepatoduodenale. In neun Patientinnen wurden nur Lymphknoten aus einer bis drei Regionen des suparenalen Areals entnommen. Davon verstarben sechs (66,7 %) innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes, das mediane Überleben lag bei 15,7 Monaten. In 34 Frauen wurden aus allen vier Lymphknotenregionen Lymphknoten entnommen, wovon 12 (35,3 %) verstarben. Der Median des Gesamtüberlebens betrug 41,9 Monate. Es konnte kein Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben gefunden werden ( $p = 0,095$ ) (siehe Abb. 5-13).

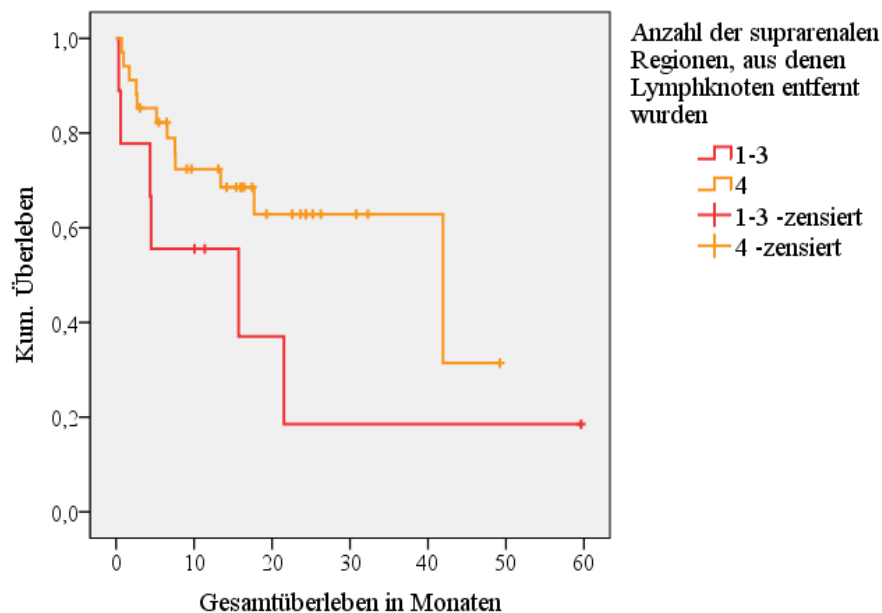


Abbildung 5-13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der suparenal entfernten Lymphknotenstationen

#### Rezidivfreies Überleben

Hinsichtlich des rezidivfreien Zeitraums fand sich kein Unterschied, wenn Lymphknoten aus allen vier suparenalen Regionen entfernt wurden ( $p = 0,928$ ). Rezidive traten in 29,4 % (zehn von 34 Frauen) bei Entfernung aus allen vier Arealen auf, das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 37,4 Monaten. In der Gruppe der Patientinnen, bei denen aus weniger Regionen Lymphknoten entnommen wurden, waren am Ende des Beobachtungszeitraumes 77,8 % ohne Rezidiv (siehe Abb. 5-14).

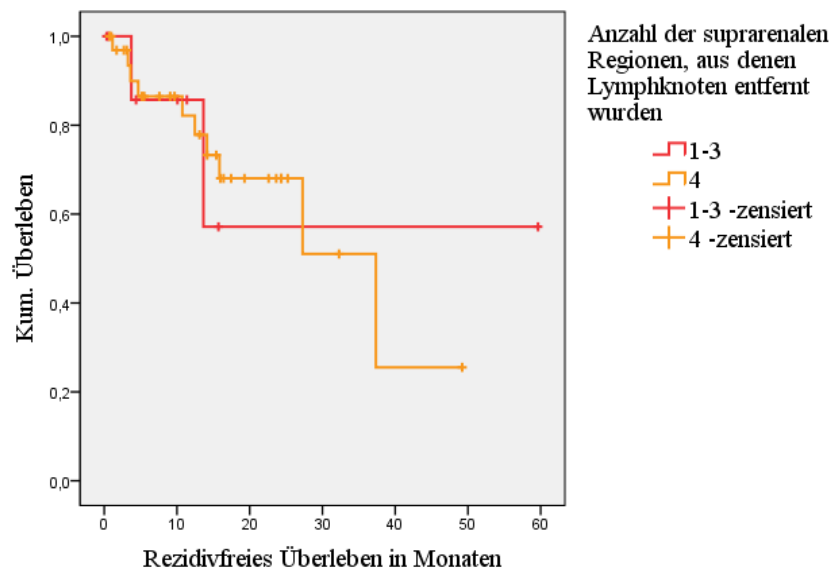


Abbildung 5-14: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl supra-renal entfernter Lymphknotenstationen

## 5.4 Intra- und postoperative Komplikationen und Nachbeobachtung

### 5.4.1 Übergreifen des Zervixkarzinoms auf umliegende Organe

Am häufigsten lag in beiden Patientenkollektiven eine zusätzliche Infiltration des Urogenitaltraktes (Blase, distaler Ureter oder Urethra) durch den Tumor vor (41,9 % supra-renal bzw. 25,6 % Kontrollgruppe). In der Kontrollgruppe trat ein vermehrter Befall des Rektums oder Sigmas auf (27,9 %), in der supra-renal Gruppe waren häufig die Tube bzw. die Ovarien betroffen (16,3 % bzw. 23,3 %). Der Befall „Anderes“ umfasste in der supra-renal Gruppe in drei Patientinnen das Douglas-Peritoneum und in einer weiteren das große Netz. In der Kontrollgruppe waren bei einer Frau Mesenterium und Zwerchfellperitoneum infiltriert, bei einer zweiten und dritten das Douglasperitoneum und das große Netz bzw. nur letzteres. Eine Aufführung des Befallsmusters ist in nachfolgender Tabelle (Tab. 5-10) zu finden.

*Tabelle 5-10: Übergreifen des Zervixkarzinoms auf umliegende Organe (n = 86)*

Betroffenes Organ	Suprarenale Gruppe n = 43 (100 %)	Kontrollgruppe n = 43 (100 %)
Peritonealkarzinose	3 (7,0 %)	1 (2,3 %)
Blase/distaler Ureter/ Urethra	18 (41,9 %)	11 (25,6 %)
Rektum/ Sigma	4 (9,3 %)	12 (27,9 %)
Tube	7 (16,3 %)	0
Ovarien	10 (23,3 %)	5 (11,6 %)
Dünndarm	1 (2,3 %)	0
Beckenwand	3 (7,0 %)	1 (2,3 %)
Anderes	4 (9,3 %)	3 (7,0 %)

#### **5.4.2 Intraoperative Komplikationen und Verwachsungen**

Zwischen den beiden Patientenkollektiven konnte kein Unterschied hinsichtlich des Vorhandenseins von Verwachsungen festgestellt werden (43,2 % in der suprarenalen vs. 52,4 % in der Kontrollgruppe, Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,414$ ). Diese waren vor allem durch das fortgeschrittene Tumorstadium begründet. Andere Ursachen lagen außerdem in mehrfachen Darm- sowie einer Peritonitisoperation, einem gleichzeitig bestehenden Morbus Crohn, einem operierten Vulvakarzinom, einer Adnexektomie, anderen Laparotomien, einer Sectio und bei einigen Patientinnen in der zuvor durchgeführten Staging-Laparoskopie. Komplikationen traten bei zwei Patientinnen (4,5 %) der suprarenalen Gruppe auf. Dabei handelte es sich um Blutungen nach Einriss einer Beckenvene aufgrund von verbackenen Lymphknoten bzw. nach durchgeführter Bestrahlung. In beiden Fällen konnten die Gefäße intraoperativ versorgt werden und waren im postoperativen Verlauf nicht erneut therapiebedürftig. In der Kontrollgruppe kam es bei je einer Patientin (2,3 %) zu einer Blasenläsion, einer kurzzeitigen Dickdarmdurchblutungsstörung und einer subkapsulären Einblutung der Milz infolge von Traktionen durch das Netz. Auch diese Komplikationen konnten intraoperativ behoben werden. Die Komplikationen sind nachstehend (Tab. 5-11) aufgeführt.

Tabelle 5-11: Intraoperative Komplikationen und Verwachsungen (n = 87)

	Suprarenale Gruppe n = 44 (100 %)	Kontrollgruppe n = 43 (100 %)
Verwachsungen	19 (43,2 %)	22 (52,4 %)
Komplikationen intraoperativ	2 (4,5 %)	3 (6,9 %)
Gefäßverletzung	2 (4,5 %)	0
Subkapsuläre Einblutung Milz	0	1 (2,3 %)
Blasenläsion	0	1 (2,3 %)
Dickdarmdurchblutungsstörung	0	1 (2,3 %)

### 5.4.3 Operationsdauer

Die Operation dauerte im Median mit zusätzlicher suprarenaler Lymphknotenentfernung 521 min (1.Q. 450,5 min.; 3.Q. 613,25 min.). In der Kontrollgruppe lag sie bei 434 min (1.Q. 336 min.; 3.Q. 614 min.). Es fand sich nach dem Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,031$ ). Zur besseren Veranschaulichung dient nachstehende Grafik (Abb. 5-15).

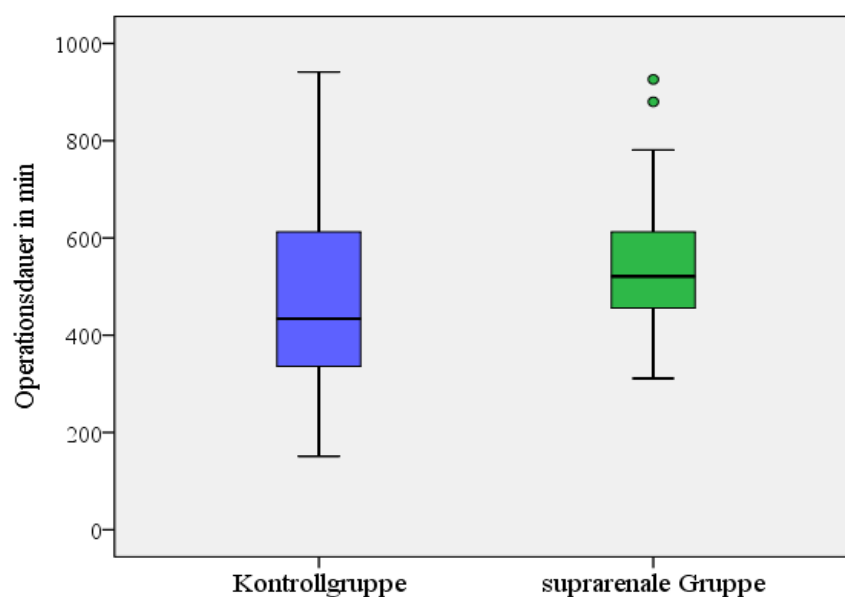


Abbildung 5-15: Operationsdauer in min (die grünen Punkte stellen Ausreißer dar)

Innerhalb des suprarenalen Kollektivs dauerte die Operation bei befallenen suprarenalen Lymphknoten im Median 541 min (1.Q. 472,5 min, 3.Q. 629 min). Fanden sich keine suprarenalen Metastasen betrug die Operationszeit im Median 512,5 min (1.Q. 459 min, 3.Q. 611,75 min).

#### 5.4.4 Postoperativer Aufenthalt auf ITS und stationär

Abbildung 5-16 verdeutlicht, dass sich für die beiden Untersuchungskollektive kein Unterschied hinsichtlich der postoperativen stationären Aufenthaltsdauer fand (Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,299$ ). In der suprarenalen Gruppe waren es im Median 17,5 Tage (1.Q. 15 Tage; 3.Q. 23,75 Tage), in der Kontrollgruppe 16 Tage (1.Q. 13 Tage; 3.Q. 23 Tage). Auch für den postoperativen Aufenthalt auf ITS fand sich kein Unterschied (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,403$ ). Die mediane Dauer betrug jeweils einen Tag für die Kontrollgruppe (1.Q. 1 Tag; 3.Q. 2 Tage) und die suprarenale Gruppe (1.Q. 0 Tage; 3.Q. 2 Tage).

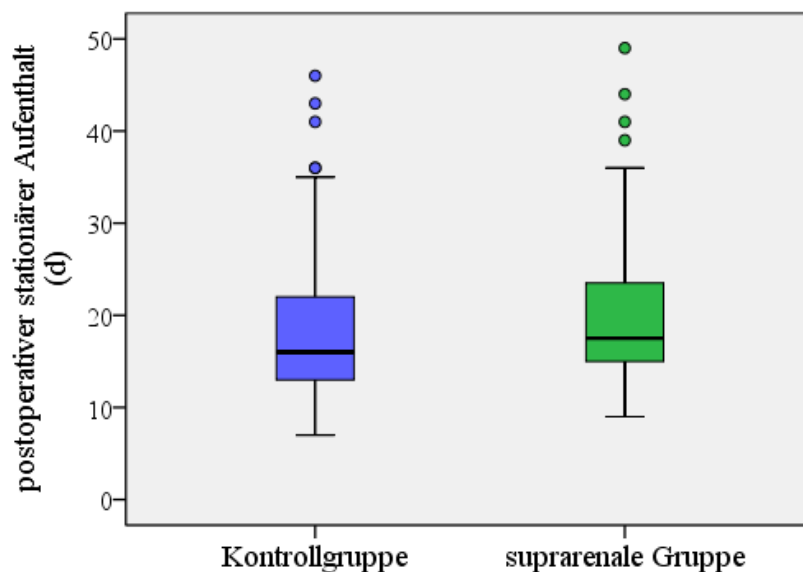


Abbildung 5-16: Postoperativer stationärer Aufenthalt in Tagen (die Punkte stellen Ausreißer dar)

#### 5.4.5 Gabe von Erythrozytenkonzentraten

##### Intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EKs)

Intraoperativ erhielten 59 Patientinnen (67,7 %) EKs. In der suprarenalen Gruppe wurden deutlich häufiger ein bis zwei EKs gegeben (18 vs. neun). In beiden Kollektiven erhielten je 16 Frauen mindestens drei EKs. Hinsichtlich der intraoperativen Gabe von Erythrozyten fand sich im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,072$ ) zwischen den beiden Gruppen. Einzelheiten veranschaulicht Abb. 5-17.

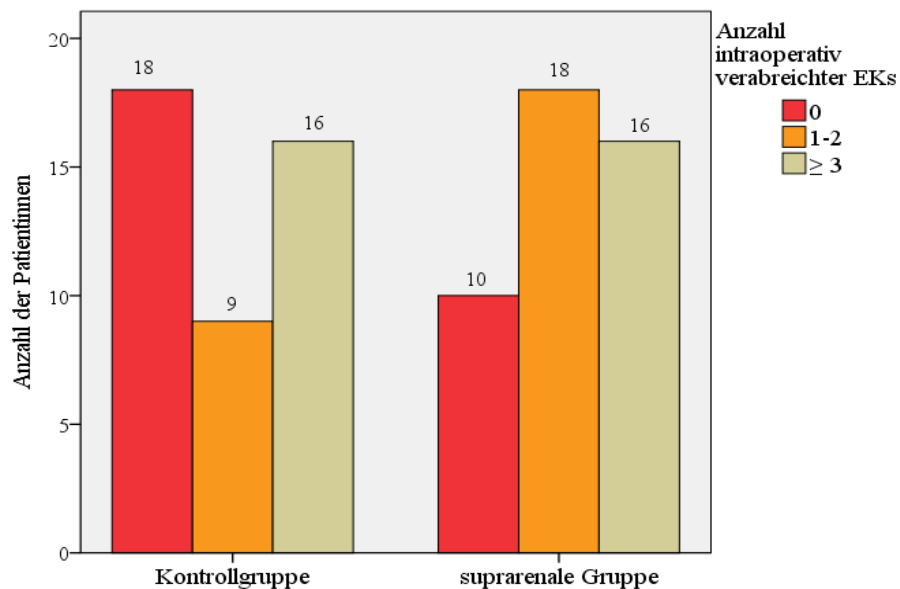


Abbildung 5-17: Intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten

#### Postoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten

Im postoperativen stationären Aufenthalt erhielten insgesamt 61 Patientinnen (70,9 %) EKs. In beiden Gruppen erfolgte etwa gleich häufig die Gabe von ein bis zwei EKs (21 in der suprarenalen vs. 18 in der Kontrollgruppe). Mindestens drei EKs wurden in der Kontrollgruppe bei fünf von 42 (11,9 %) Frauen verabreicht, in der suprarenalen Gruppe hingegen bei 17 von 44 (38,6 %). Es zeigte sich im Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven hinsichtlich der Gabe postoperativer EKs ( $p = 0,013$ ). Nachfolgende Abbildung (Abb. 5-18) stellt die Ergebnisse noch einmal dar.

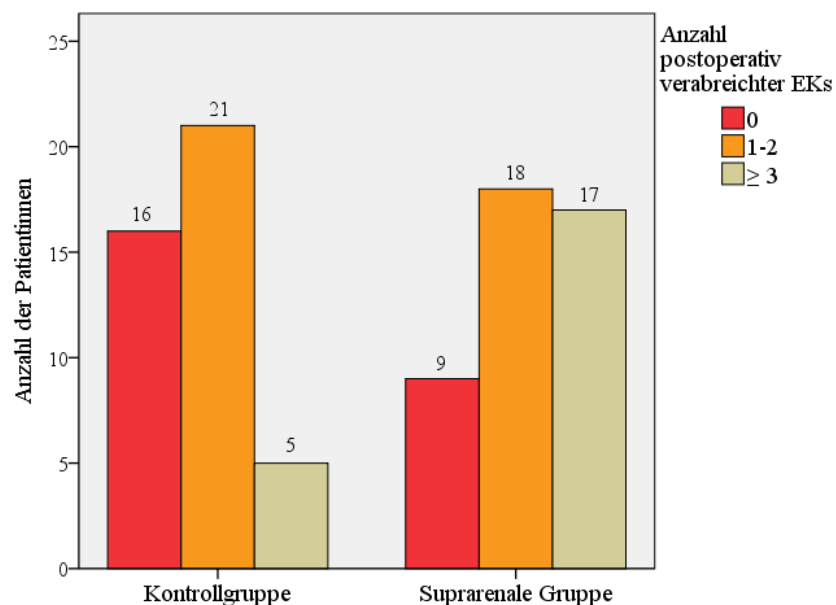


Abbildung 5-18: Postoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten



#### 5.4.6 Postoperative Frühkomplikationen

Die Einteilung der postoperativen Frühkomplikationen erfolgte nach der Klassifikation von Clavien-Dindo (Dindo et al. 2004). In beiden Patientengruppen traten solche Komplikationen auf, wobei ein Großteil (68,3 % der Kontroll- bzw. 75 % der suprarenalen Gruppe) dem Grad 2 zuzuordnen war. Es handelte sich vor allem um EK-Gaben, das Auftreten von Chylus und Infektionen. In letzterem sind ansteigende Entzündungsparameter, subfebrile Temperaturen, Zystitiden, Harnwegsinfekte, MRSA-Nachweise in der Blutkultur und Infektionen der Wunde eingeschlossen, die antibiotisch behandelt wurden. Unter „anderen“ Komplikationen sind Pleurapunktionen, medikamentös behandelte Lungenembolien und tiefe Beinvenenthrombosen, das Auftreten von Dekubitus, ein in der CT nachgewiesener, aber klinisch unauffälliger Posteriorinfarkt und die akute respiratorische Insuffizienz erfasst. Bei einem kleineren Teil der Patientinnen traten ausschließlich dem Grad I zugehörige Schwierigkeiten auf. Dazu zählten in der suprarenalen Gruppe zwei Fälle von Restharn-erhöhung (4,5 %), einmal begleitet von einer kurzzeitigen Elektrolytentgleisung. In der Kontrollgruppe umfasste dies drei Frauen mit Blasenentleerungsstörungen und zwei weitere mit einseitigen Parästhesien der unteren Extremität. Eine der beiden litt zusätzlich temporär an einer Phase der Verwirrung. In der suprarenalen Gruppe ist unter Grad 3 A-Komplikationen eine Patientin (2,3 %) mit Lungenembolie erfasst, die mithilfe eines radialarteriellen Katheters behandelt wurde. Vier Frauen (9,1 %) dieses Kollektivs erhielten eine erneute Operation unter Allgemeinanästhesie (Faszienschluss, operative Sanierung einer Ureterläsion, Wunddebridement der Vagina, Nachblutung und Platzbauch). In der Kontrollgruppe waren es sechs (14,6 %) [Lymphozelenfensterung, Revision des Mainz-Pouch bei Leckage, Blutstillung, sekundäre Wundheilungsstörung (n = 2) und Anastomoseninsuffizienz des Darms]. Eine Patientin (2,3 %) der suprarenalen Gruppe musste aufgrund von Kammerflimmern reanimiert werden, welches als Grad 4A Komplikation zählte. In der frühen postoperativen Phase verstarben vier (4,7 %) Patientinnen. Angaben von zwei Frauen lagen nicht vor. Einzelheiten finden sich in nachstehender Tabelle 5-12, zur Veranschaulichung dient Abbildung 5-19.

Tabelle 5-12: Postoperative Frühkomplikationen nach der Einteilung von Clavien-Dindo (n = 85)

Grad	Suprarenale Gruppe n = 44 (100 %)	Kontrollgruppe n = 41 (100 %)
0	0	1 (2,4 %)
1	2 (4,5 %)	5 (12,2 %)
2	33 (75,0 %)	28 (68,3 %)
EK-Gabe	24 (54,5 %)	21 (51,2 %)
Chylus	17 (38,6 %)	11 (26,8 %)
Infektion	12 (27,3 %)	6 (14,6 %)
andere	5 (11,4 %)	3 (7,3 %)
3 A	1 (2,3 %)	0
3 B	4 (9,1 %)	6 (14,6 %)
4 A	1 (2,3 %)	0
4 B	0	0
5	3 (6,8 %)	1 (2,4 %)

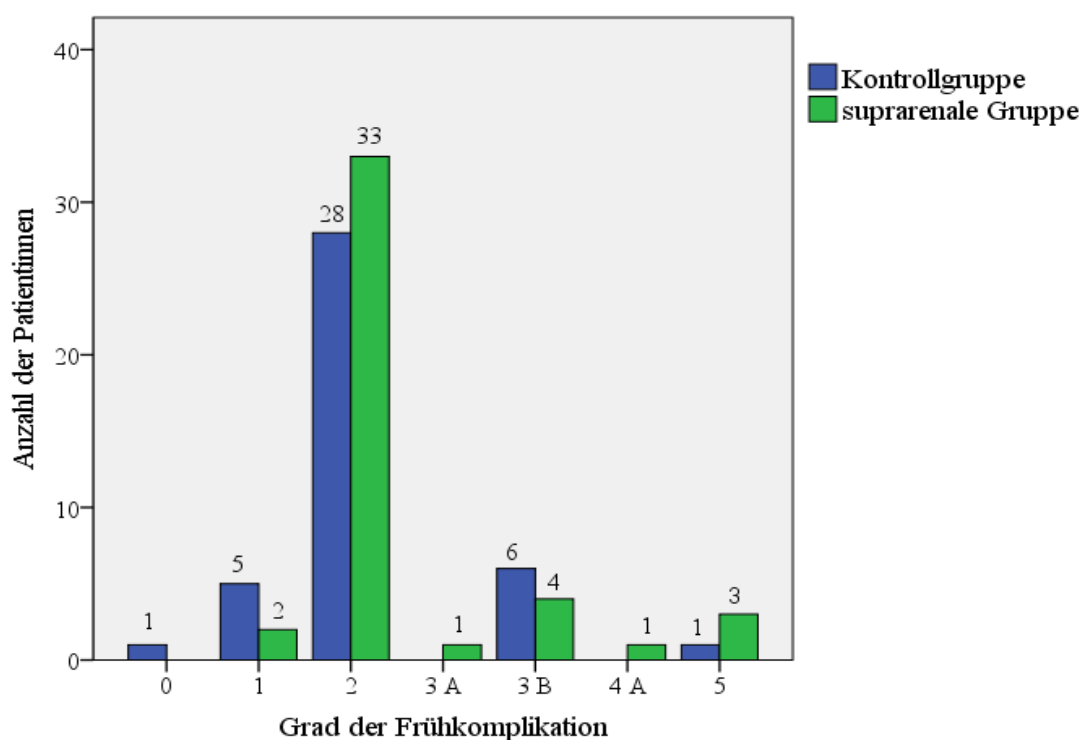


Abbildung 5-19: Postoperative Frühkomplikationen nach der Einteilung von Clavien-Dindo

#### 5.4.7 Postoperatives Auftreten von Chylus und Lymphozelen

##### Chylus

In 33 von 86 untersuchten Patientinnen (38,4 %) trat Chylus als postoperative Komplikation auf. In der Gruppe mit suprarenaler Lymphknotenentfernung waren 22 von 44 Frauen (50 %) betroffen, in der Kontrollgruppe elf von 42 (26,2 %). Hinsichtlich des exakten Testes nach Fisher fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ( $p = 0,02$ ). Dieser wird in Abbildung 5-20 verdeutlicht.

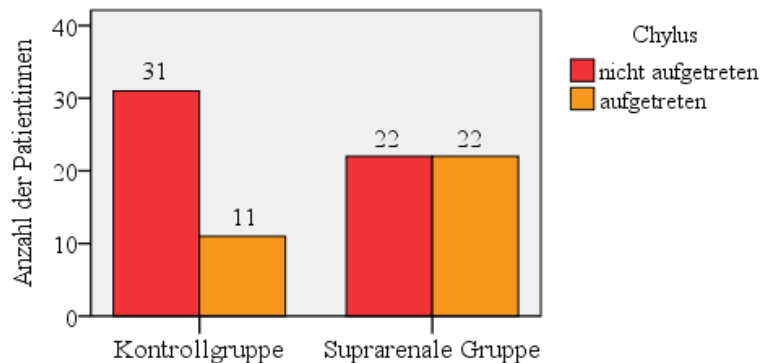


Abbildung 5-20: Auftreten von Chylus postoperativ

Es konnte keine Verlängerung des stationären Aufenthaltes (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,81$ ) oder ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,064$ ) durch das Bestehen von Chylus beobachtet werden.

##### Lymphozelen

Lymphozelen traten postoperativ insgesamt in acht Patientinnen (9,2 %) auf. Es handelte sich dabei um fünf Frauen der Kontroll- und drei aus der Gruppe mit suprarenaler Lymphknotenentfernung. Lediglich einmal musste diese operativ gefenstert werden, in den anderen Fällen reichten konservative Maßnahmen zur erfolgreichen Therapie aus.

#### 5.4.8 Postoperative Spätkomplikationen

Spätkomplikationen traten in 29,5 % der Frauen der suprarenalen Gruppe (13 von 44 Patientinnen) und in 32,6 % der Kontrollgruppe (14 von 43 Patientinnen) auf. Der früheste Zeitpunkt lag jeweils bei zwei Monaten, der späteste erfasste in der suprarenalen bei 19 Monaten und in der Kontrollgruppe bei 13. Im Median war nach drei bzw. vier Monaten mit solchen Komplikationen zu rechnen. In einigen Patientinnen lagen mehrere Diagnosen

gleichzeitig vor.

In der suprarenalen Gruppe betrafen dies vor allen Dingen intestinale Beschwerden [Ileus (n = 1), intestinale Adhäsionen mit Subileus (n = 1), subakute Unterbauchbeschwerden mit Koprostase (n = 1) und Darmperforation (n = 1)], thrombembolische Ereignisse (n = 3), Infektionen [Sepsis (n = 2), Allgemeinzustandsverschlechterung mit Fieber (n = 1)], Fistelbildungen [Vesikovaginale Fistel (n = 2), Rektum-/ Dünndarm-Scheiden-Fistel (n = 1)] und Beschwerden des Urogenitaltraktes [Ureterstenose (n = 1), Harnwegsinfekt (n = 1), Hydro-nephrose mit Elektrolytstörung (n = 1) und Nierenversagen (n = 1)]. Eine weitere Patientin wurde wegen Chylaskos, Atembeschwerden und Neuralgie erneut aufgenommen.

In der Kontrollgruppe traten ebenfalls abdominale Komplikationen [Dickdarmileus (n = 1), Dünndarmblutung (n = 1), Adhäsionen (n = 2), Peritonitis (n = 2)], Infektionen [Sepsis (n = 2), Fieber (n = 2)], Fistelbildungen [Rektum-/ Dünndarm-Scheiden-Fistel (n = 2)], Komplikationen der Wunde [Nahtdehiszenz (n = 1), Weichteilabszess umbilikal (n = 1)], Beschwerden des Urogenitaltraktes [Harntransportstörung (n = 1), Harnstauungsniere (n = 2), Nierenfistel (n = 1), Perforation des Mainz Pouch (n = 1) bzw. Pouchstenose (n = 1)] und thrombembolische Ereignisse (n = 2) auf. In zwei Patientinnen kam es im postoperativen Verlauf zu Lymphknotenbildungen, eine Frau erlitt Bandscheibenvorfälle sowie eine suprakapitale Humerusfraktur und eine weitere Patientin wurde wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit allgemeinem Schwächegefühl erneut aufgenommen.

#### **5.4.9 Beginn der postoperativen adjuvanten Therapie**

Die folgende Abbildung 5-21 zeigt den Vergleich der beiden Patientenkollektive hinsichtlich des Beginns der adjuvanten Therapie in Tagen. Diese erfolgte in der suprarenalen Gruppe im Median nach 49 Tagen (1.Q. 40,75 Tage; 3.Q. 66 Tage; Max. 149 Tage). In der Kontrollgruppe lag der mediane Beginn postoperativ bei 54 Tagen (1.Q. 38 Tage; 3.Q. 70 Tage; Max. 134 Tage). Es fand sich im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven ( $p = 0,701$ ).

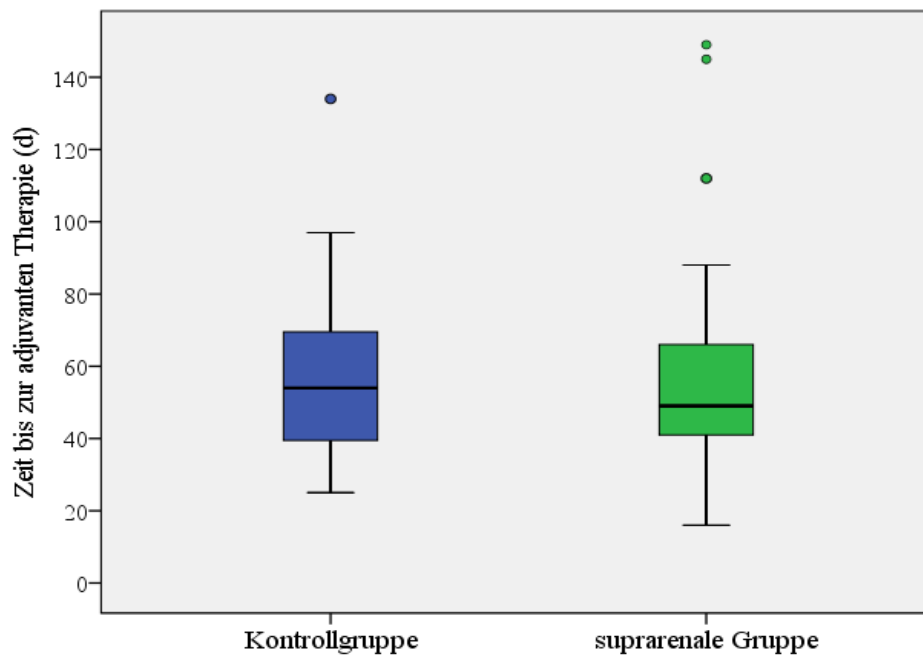


Abbildung 5-21: Beginn der postoperativen adjuvanten Therapie in Tagen (d)

## 5.5 Zusätzliche Diagnostik in Hinblick auf den suprarenalen Lymphknotenbefall

### 5.5.1 Biopsie der Skalenuslymphknoten

Von den 44 Patientinnen, bei denen suprarenal eine Lymphonodektomie erfolgte, wurde in sieben Fällen auch eine Skalenuslymphknotenbiopsie durchgeführt. Folgende Tabelle 5-13 stellt das Befallsmuster der Skalenus- und suprarenalen Lymphknoten der Frauen dar.

Tabelle 5-13: Lymphknotenbefall der Skalenus- und suprarenalen Region (n = 7)

Patientin	Lymphknoten der Skalenusregion		Lymphknoten der suprarenalen Region	
	Gesamtanzahl	Anzahl (Anteil) davon befallener	Gesamtanzahl	Anzahl (Anteil) davon befallener
1	12	0 (0 %)	13	0 (0 %)
2	3	0 (0 %)	30	0 (0 %)
3	6	0 (0 %)	5	0 (0 %)
4	12	1 (8,3 %)	14	12 (85,7 %)
5	8	2 (25 %)	20	2 (10 %)
6	1	1 (100 %)	16	10 (62,5 %)
7	8	4 (50 %)	26	20 (76,9 %)

Alle Patientinnen, die in der Skalenusregion keine befallenen Lymphknoten aufwiesen, besaßen auch in den suprarenalen Lymphknoten keine Metastasen. Die Anzahl der entnommenen Lymphknoten belief sich auf einen bis zwölf der Skalenusregion und fünf bis 30 suprarenale.

In vier Patientinnen waren die Skalenuslymphknoten bereits metastatisch besiedelt. Die Anzahl der entnommenen Lymphknoten lag hier zwischen einem und zwölf Lymphknoten mit einem Befall zwischen 8,3 % und 100 %. (Es ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den 100 % um einen von einem entnommenen Lymphknoten handelt.) Suprarenal wurden zwischen 14 und 26 Lymphknoten entfernt, von denen 10 % bis 85,7 % Metastasen aufwiesen.

Patientin 5 war die einzige, die als prätherapeutische Untersuchung eine PET-CT erhielt. Der Befund erwähnte am Sternoklavikulargelenk links, direkt lateral des linken Schilddrüsenlappens einen Fokus, welcher sich in der CT als ca. 7 mm großer Lymphknoten darstellte. Bei ihr wurden dann im Rahmen der Skalenuslymphknotenbiopsie zwei von acht befallene Lymphknoten im Bereich der linken Skalenusregion gefunden.

## 6. DISKUSSION

### 6.1 Lymphknotenbefall

Über die Entnahme von Lymphknoten oberhalb der linken Vena renalis beim Zervixkarzinom konnten keine Studien gefunden werden, die den Nutzen dieses Eingriffes untersucht und an einem größeren Patientinnenkollektiv durchgeführt hatten. Einzelne Berichte über suprarenale Lymphknotenentfernungen fanden sich bisher für Tumore des männlichen Genitales sowie für Ovarialkarzinome (Donohue et al. 1982; Pereira et al. 2014; Salani et al. 2008). Nur eine einzige Arbeit von 1998 liegt vor, die suprarenale Lymphknoten im Zusammenhang mit dem Zervixkarzinom erwähnte (Possover et al. 1998). In dieser Studie wurden bei drei Patientinnen mit dem Tumorstadium IIIB zwischen acht und zwölf suprarenale Lymphknoten entnommen. Die Entfernung erfolgte von der linken Arteria ovarica ausgehend linksseitig entlang der Aorta mit Darstellung der Arteria mesenterica superior und des Truncus coeliacus bis hin zum Zwerchfellschenkel. In keinem der suprarenalen Lymphknoten zeigten sich Tumorabsiedlungen. POSSOVER et al. sahen in der Biopsie suprarenaler Lymphknoten durchaus einen Nutzen, da der Nachweis des Befalls derselben nicht allein durch bildgebende Verfahren möglich sei und das Wissen über das Vorhandensein der Metastasen einen Einfluss auf die Therapie haben könnte. Weitaus mehr Studien berichten von der Entnahme suprarenaler Lymphknoten beim Ovarialkarzinom. KATO veröffentlichte 2013 drei Fallberichte von Patientinnen, in denen aufgrund von Rezidiven eines Ovarialkarzinoms suprarenale Lymphknoten aus dem Bereich hinter und oberhalb der Nierenvenen reseziert wurden (Kato K. 2013). Bei der ersten Patientin waren zwei von 14 Lymphknoten suprarenal befallen, bei der zweiten drei von elf Lymphknoten und die dritte wies sieben befallene von acht Lymphknoten auf. Eine Patientin entwickelte postoperativ eine Lymphfistel. Die andere Studie von PEREIRA et al. hatte zum Ziel den Einfluss verschiedener Parameter auf das Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom zu untersuchen. Hierzu zählten der pelvine retroperitoneale Tumoreinbruch und extrapelvine sowie paraaortale Fernmetastasen. Suprarenale Lymphknoten waren hierbei am häufigsten befallen (in sechs von elf Frauen mit Fernmetastasen) und wurden als Hinweis auf ein Fortschreiten des Tumors im Oberbauch gewertet (Pereira et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit wurden Lymphknoten aus vier Stationen oberhalb der üblichen Lymphknotenregionen entnommen. Es ist das erste Mal, dass in einer größeren Patientengruppe im Rahmen einer Operation des Zervixkarzinoms von einer Ausweitung der

Lymphknotenresektion berichtet wird. Einbezogen wurde die Region um die Nierengefäße, wie auch von POSSOVER et al. berichtet (Possover et al. 1998). Weiterhin erfolgte die Entfernung der Lymphknoten um die Arteria mesenterica superior, am Truncus coeliacus und am Ligamentum hepatoduodenale. Die Arteria mesenterica superior liegt unterhalb des Pankreas auf Höhe des ersten Lendenwirbelkörpers und oberhalb der Nierenarterien. Sie geht von der Vorderseite der Aorta zur Versorgung des Dünndarms, rechten Kolonabschnittes und Colon transversum ab. Der Truncus coeliacus ist der erste unpaare arterielle Abgang der Aorta nach Durchtritt durch den Hiatus aortae des Zwerchfells. Er liegt auf Höhe des Brustwirbelkörpers Th 12 (Lengele et al. 2007; Wright J. D. 2010). Alle Lymphgefäße des Abdomens laufen letztendlich in den Ductus thoracicus. Es ist davon auszugehen, dass es zunächst zum Befall der Nierengefäßlymphknoten kommt und dann Richtung kranial die Arteria mesenterica superior, anschließend die Lymphknoten des Truncus coeliacus und des Ligamentum hepatoduodenale befallen werden. Dies zeigen die Ergebnisse unserer Studie, in denen es in 30 % der Patientinnen zu Metastasen der Lymphknotenregion um die Nierengefäße, in 13,9 % der Arteria mesenterica superior, in 12,2 % des Truncus coeliacus und in 10,5 % des Ligamentum hepatoduodenale kam. Auch prozentual gesehen wiesen die Lymphknoten um die Nierengefäße die höchste Befallsrate auf. Die niedrigste fand sich am Ligamentum hepatoduodenale (Vgl. auf Seite 34).

In der Fragestellung um die Bedeutung der suprarenalen Lymphonodektomie beim Zervixkarzinom ging es unter anderem um die Frage, ob die Möglichkeit besteht, das Vorhandensein von Metastasen in der suprarenalen Region anhand des Befallsmusters der anderen Lymphknotenareale abzuschätzen, um eine unnötige Ausweitung der Operation zu verhindern. Dazu wurde der Zusammenhang des Befalls der pelvinen, paraaortalen und suprarenalen Region untersucht. Die Grenzen zwischen diesen Leveln stellten die Aortenbifurkation (zwischen pelvin und paraaortal) bzw. die Unterkante der linken Nierenvene (zwischen paraaortal und suprarenal) dar (Querleu und Morrow 2008). Insgesamt wiesen 54 Frauen (62,1 %) unserer Studie pelvine Lymphknotenmetastasen auf. In 29 Patientinnen (33,3 %) waren paraaortale Lymphknoten befallen. Sowohl in der suprarenalen als auch in der Kontrollgruppe fand sich ein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich des Auftretens von paraaortalen in Abhängigkeit von pelvinen Lymphknotenmetastasen. Nach unseren Ergebnissen kann von einem linearen Zusammenhang der Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen von pelvin nach paraaortal ausgegangen werden (siehe Abb. 5-2 auf Seite 30). Auch STRYKER UND MORTEL berichteten vom Auftreten paraaortaler Lymphknoten-



metastasen vor allem im Zusammenhang mit positiven pelvinen und Iliaka-communis-Lymphknoten (Stryker und Mortel 2000). Der Befall pelviner Lymphknoten scheint eine Voraussetzung für den paraaortalen Befall zu sein (Perzylo et al. 2013). Nur sehr selten kommt es vor, dass pelvine Lymphknotenregionen übersprungen werden (Marnitz et al. 2005, Morice et al. 1999). Skip-Metastasen, das heißt alleinige paraaortale Lymphknotenmetastasen, traten in der vorliegenden Studie nur bei einer Patientin auf.

Andere Studien zeigten ebenfalls einen vermehrten Befall paraaortaler Lymphknoten in höheren Tumorstadien. HELLER et al. beschrieben in ihrer Studie einen paraaortalen Lymphknotenbefall von 21 % im Stadium IIB und schon 31 % im Stadium III (nur 13 % im Stadium IV, hier wurden aber nur 8 Patientinnen erfasst) (Heller et al. 1990). Die Prozentzahlen entsprechen denen der vorliegenden Untersuchung, in der sich insgesamt 60 Frauen (69 %) in den TNM-Stadien pT2b – pT4 befanden und somit ein vergleichbares Patientenkollektiv bilden (eine Betrachtung des Lymphknotenbefalls über die einzelnen Tumorstadien erfolgte nicht). Die Studie von BERMAN et al. zeigte ähnliche Ergebnisse mit 5 % paraaortalen Metastasen im Stadium IB, 16 % im Stadium II und 25 % im Stadium III (Berman et al. 1984).

Wie auch im Vergleich des pelvinen mit dem paraaortalen Level fand sich im Vergleich der paraaortalen Lymphknoten mit den suprarenalen ein gewisser Zusammenhang. Der paraaortale Befall scheint eine Voraussetzung für die Ausbreitung auf suprarenale Lymphknoten zu sein. Bei keiner einzigen Patientin fanden sich suprarenale Lymphknotenmetastasen ohne paraaortalen Befall (sogenannte Skip-Metastasen). Der Zusammenhang stellt sich eher quadratisch dar (Vgl. Abb. 5-6 auf Seite 36). In einem Teil der Patientinnen traten trotz ausgeprägten Befalls der paraaortalen Region nur wenige Metastasen auf. Es könnte hier eine natürliche Barriere vorliegen, welche die kontinuierliche Ausbreitung verzögert. Diese kann jedoch noch nicht erklärt werden. Der andere Teil wies bei deutlichem Befall der paraaortalen Region auch einen hohen Anteil tumorbefallener suprarenaler Lymphknoten auf. Weitere Betrachtungen einzelner Parameter, die diesen Verlauf wahrscheinlich zusätzlich beeinflussen, wären anzustreben. Der Grund, warum der Lymphknotenbefall zwischen paraaortalen und suprarenalen nicht die gleiche Linearität wie das pelvine und das paraaortale Areal zeigt, könnte auch darin liegen, dass nicht bei allen Patientinnen aus allen suprarenalen Regionen Lymphknoten entfernt wurden. Durch eine definierte Anzahl zu entnehmender suprarenaler Lymphknoten an einem größeren Patientenkollektiv wäre es möglich, diese Gesichtspunkte noch objektiver und genauer zu beleuchten, um weitere Aussagen zum Befallsmuster der Lymphknoten des Zervixkarzinoms treffen zu können. An

dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass die vorliegende Studie den Charakter einer Pilotstudie hat, welche eine erste Betrachtung vornimmt und den Weg für weitere Forschung ebnen soll.

Im Allgemeinen ist davon auszugehen, dass es einen höheren paraaortalen Befall braucht, bis ein suprarenaler Befall auftritt. In der vorliegenden Studie lag bei 13 von 14 Patientinnen mit suprarenalen Lymphknotenmetastasen ein Befall der paraaortalen Lymphknoten von 25 % und mehr vor (Vgl. auf Seite 36). Unterhalb dieser 25 % war mit einem Befall höherer, suprarenal gelegener Lymphknoten in der Regel nicht zu rechnen.

Da bei der Gruppe der Patientinnen mit suprarenaler Lymphonodektomie und einem kleinen Teil der Kontrollgruppe die Einteilung der paraaortalen Region in die Level III und IV nach Querleu und Morrow in allen Pathologieberichten vorhanden war, wurden diese einzeln erfasst. Die isolierte Betrachtung des Levels IV ergab jedoch keine genaueren Aussagen über einen möglichen Befall des suprarenalen Areals, sondern entsprach in etwa denen der gesamten paraaortalen Region. Eine Aufteilung der paraaortalen Region in die Level III und IV scheint demzufolge nicht notwendig, da mit zunehmenden Lymphknotenmetastasen im Level III auch die im Level IV etwa im gleichen Maß anstiegen. Im Gegensatz dazu beschrieben SAKURAGI et al., dass es durchaus einen Unterschied zwischen diesen beiden Gebieten gibt und ein Befall inferiorer paraaortaler Lymphknoten (unterhalb der Arteria mesenterica inferior) ohne, dass infrarenale Lymphknoten (aus dem Level IV) befallen sind, vorkommen kann. Der umgedrehte Fall, d.h. das isolierte Auftreten von Metastasen im Level IV, trat jedoch nie in ihrer Studie auf (Sakuragi et al. 1999). ALTINTAS et al. gingen sogar so weit, zu sagen, dass eine Entfernung von Lymphknoten oberhalb der Arteria mesenterica inferior nicht notwendig sei, wenn sich die darunter gelegenen im Schnellschnitt als negativ erwiesen (Altintas et al. 1995). Obwohl es nach unseren Ergebnissen für die Entscheidung, ob die Operation auf das suprarenale Areal ausgeweitet werden soll, nicht zwingend erscheint, die Lymphknotenentfernung der paraaortalen Region in die Level III und IV nach Querleu und Morrow einzuteilen, sollte diese Vorgehensweise beibehalten und in weiteren Studien untersucht werden.

## **6.2 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben**

In der Literatur konnte bisher eindeutig nachgewiesen werden, dass der Lymphknotenbefall beim Zervixkarzinom einen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat. So konnte HÄNSGEN 2005 in einer Studie mit 298 Patientinnen zeigen, dass im Stadium pT1N0

76,2 %, im Stadium pT1N+ nur noch 65,8 % der Frauen nach fünf Jahren lebten. Im Stadium pT2 lebten nach fünf Jahren bei freien Lymphknoten noch 68,2 % und somit weniger als im Stadium pT1N0. Bei pT2N1 sank die Überlebensrate weiter auf 41,4 % (Hänsen G. 2005). In gleicher Weise war auch das 3- Jahres- Überleben von Patientinnen in der Studie von LaPOLLA et al. in Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien (IIB bis IVA) in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall schlechter (24 % vs. 56 %) (LaPolla et al. 1986). Auch AKASHI et al. und DENSCHLAG et al. zeigten beim Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ein Absinken der 5-Jahres-Überlebensrate des gesamten Kollektivs (über alle Tumorstadien) von 88,2 bzw. 83 % auf 49,5 bzw. 48 % (Akashi et al. 1980; Denschlag et al. 2005).

In unserer Studie erfolgte der Vergleich der Gesamt- und rezidivfreien Überlebenszeit zunächst über alle Patientinnen ohne Berücksichtigung, ob Lymphknoten befallen waren oder nicht, sondern alleine mit dem Unterschied, ob die suprarenale Lymphonodektomie durchgeführt worden war (Vgl. Abb. 5-7 und Abb. 5-8 auf Seite 38). Trotz scheinbar deutlicher Differenzen der medianen Überlebenszeiten fanden sich keine signifikanten Unterschiede sowohl für das Gesamtüberleben (41,9 Monate suprarenale vs. 28,5 Monate Kontrollgruppe) als auch für das rezidivfreie Überleben (37,4 Monate suprarenale vs. 33,9 Monate Kontrollgruppe). Obwohl es in der Gruppe mit der erweiterten Operation zwar zu einem prozentual gesehenen seltenerem Auftreten von Rezidiven kam (27,3 % vs. 39,5 %), zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Zeitraums bis zum Auftreten des Rezidivs. In beiden Gruppen kam es relativ zeitig zu einem Rückfall der Tumorerkrankung.

Anschließend erfolgte der Vergleich in Hinblick auf die paraaortalen Lymphknoten. Dieser verdeutlicht den signifikanten Unterschied im Überleben je nachdem, ob die Lymphknoten befallen waren oder nicht ( $p < 0,001$ , Vgl. Abb. 5-9 auf Seite 39).

Die alleinige Betrachtung der suprarenalen Gruppe, unterschieden in befallene und freie Lymphknoten, machte deutlich, dass auch hier Frauen ohne Metastasen eine signifikant längere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten ( $p < 0,001$ , Vgl. Abb. 5-11 auf Seite 41). Es ist bei der Betrachtung dieser Überlebenskurven zu berücksichtigen, dass es sich um verschieden große Stichproben handelte. Die Gruppe ohne suprarenalen Lymphknotenbefall war größer als das Kollektiv mit Metastasen im suprarenalen Gebiet (30 vs. 13 Patientinnen). In der Gruppe mit befallenen Lymphknoten starben während des beobachteten Zeitraumes elf von 13 Frauen (84,6 %). Von den Patientinnen, in denen sich keine Metastasen fanden, waren es von 30 sieben (23,3 %).

Unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Erkenntnis, dass die Lymphonodektomie

eine günstige Auswirkung auf das Überleben hat, wäre zu erwarten, dass es keinen Unterschied zwischen diesen beiden Untergruppen innerhalb der suprarenalen Gruppe gibt. In dieser Überlebenskurve kommt aber zum Ausdruck, dass trotz Entfernung der suprarenalen Lymphknoten immer noch die Patientinnen mit Metastasen deutlich häufiger und auch eher versterben. Es ist zum einen möglich, dass diese Patientinnen ohne die Entfernung der befallenen Lymphknoten noch früher verstorben wären. Zum anderen bleibt zu klären ob die Erkrankung ab der suprarenalen Region als generalisiert gelten muss, wie auch PEREIRA et al. vermuteten (Pereira et al. 2014). Von großem Vorteil wäre es daher, auch oberhalb der suprarenalen Region Erkenntnisse über einen möglichen Befall zu erlangen. Ein operatives Staging hinsichtlich retrocruraler und thorakaler Lymphknoten ist schwierig und risikoreich. Eine solche Ausweitung der Operation birgt die Gefahr vermehrter intraoperativer Komplikationen und eine mögliche höhere postoperative Morbidität (LaPolla et al. 1986; Possover et al. 1998).

Hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zeigten sich in unseren Ergebnissen keine Unterschiede innerhalb der suprarenalen Gruppe. Auch hier ist es möglich, dass eine größere Stichprobe ein eindeutigeres Ergebnis und somit möglicherweise signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bringen könnte. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass bei einigen Patientinnen aufgrund kurzer Nachbeobachtungszeiten weitere Informationen fehlen, die vermutlich einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnten. Prozentual gesehen kommt es in der Gruppe ohne Lymphknotenmetastasen in 23,3 % (7 von 30 Patientinnen) zum Wiederauftreten des Tumors innerhalb des Beobachtungszeitraumes. In der Gruppe mit Lymphknotenmetastasen waren es 38,5 % (5 von 13 Patientinnen, Vgl. Abb. 5-12 auf Seite 41). Auch BALLON et al. zeigten, dass das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben bei nicht befallenen Lymphknoten bei 75 % lag und schon allein durch das Vorliegen pelviner Lymphknotenmetastasen auf 65 % gesenkt wurde. Ein zusätzlicher Befall paraaortaler Lymphknoten beeinflusste dies erneut, sodass nur 23 % überlebten (Ballon et al. 1981).

Nicht alle Studien in der Literatur vertreten bisher die Meinung, dass die Lymphknotenentfernung an sich einen Überlebensvorteil bringt. Verschiedene Arbeiten berichten von minimal zu entnehmenden Lymphknotenanzahlen, die zu einem signifikanten Überlebensvorteil der Patientinnen führen (Altgassen et al. 2008; Deutsche Krebsgesellschaft 2008; Marnitz et al. 2005; Pieterse et al. 2007). In seiner Studie konnte HÄNSGEN keinen Unterschied zwischen den Patientinnen des Tumorstadiums pT1 in Abhängigkeit von der Lymphonodektomie sehen. Alle Frauen wurden nach Wertheim radikal operiert und anschlie-

Bend nachbestrahlt. In einem Teil der Patientinnen erfolgte zusätzlich die Lymphknotenentfernung. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in dieser Gruppe bei 75 % im Gegensatz zu 79 % der Frauen ohne zusätzliche Lymphknotenentfernung des Stadiums pT1. HÄNSGEN maß der Lymphonodektomie eher eine diagnostische als therapeutische Bedeutung bei (Häns-gen G. 2005).

Es kann in unserer Arbeit bezüglich der benötigten Anzahl von suprarenal entnommenen Lymphknoten noch keine allgemeingültige Aussage getroffen werden. Im Median wurden aus der suprarenalen Region 19 Lymphknoten entfernt. Es gibt noch keine gültigen Daten für eine zu entnehmende Mindestanzahl von Lymphknoten aus der suprarenalen Region, da noch nie an größeren Patientengruppen mit Zervixkarzinom dieses Areal in die operative Lymphonodektomie mit einbezogen wurde. Die Herausforderung, auch im Hinblick auf die Entnahme der Lymphknoten aus den einzelnen suprarenalen Arealen, liegt unter anderem darin, dass noch nicht bekannt ist, wie viele Lymphknoten sich in jeder einzelnen Region befinden und somit reseziert werden müssten. Es wurden bei unseren Patientinnen alle tastbaren und sichtbaren Lymphknoten entfernt. Weiterhin stellt die genaue Festlegung von Grenzen zwischen einzelnen Lymphknotenregionen und somit auch die exakte Zuordnung zu diesen eine mögliche Fehlerquelle in der Angabe der Lymphknotenzahlen dar (Cibula und Abu-Rustum 2010; Horn et al. 2010; Perzylo et al. 2013). Die Auszählung der suprarenal entfernten Lymphknoten kann wahrscheinlich auch für weitere Erhebungen zu diesem Thema von Bedeutung sein.

Die Überlegung, ob es einen Unterschied ergibt, aus wie vielen suprarenalen Regionen Lymphknoten entfernt werden, zeigte keinen Nachteil für das Gesamtüberleben oder rezidivfreie Überleben für die neun Patientinnen, bei denen dies nur aus ein bis drei Regionen der vier suprarenalen Stationen erfolgte (Vgl. Abb. 5-13 auf Seite 42 und Abb. 5-14 auf Seite 43). Im Unterschied dazu zeigten KENTER et al. in ihrer Studie von Patientinnen der Tumorstadien 1A2 bis 2A durchaus einen Nachteil der Patientinnen, bei denen die Lymphknotenexstirpation aus nur ein bis vier Stationen durchgeführt wurde im Gegensatz zu denen, die Lymphknotenresektionen aus fünf bis sechs Regionen erhielten. So traten bei kompletter Lymphonodektomie nur in 25 % der Fälle Rezidive auf. Bei inkompletter Lymphknotenentfernung war das Auftreten bei 56 % verzeichnet (Kenter et al. 2000). Zu beachten ist hierbei, dass es sich in der Arbeit von KENTER et al. um eine Betrachtung der Stationen entlang der Iliaka-communis-Gefäße, der Iliaka-externa- und -interna-Gefäße und der Fossa obturatoria handelte.

### **6.3 Intraoperative und postoperative Komplikationen**

#### Operationsdauer

Im Vergleich unserer Operationszeiten mit denen anderer Studien liegt unser Durchschnitt von 521 min (suprarenale Gruppe) bzw. 434 min (Kontrollgruppe) deutlich über den in der Literatur beschriebenen (Vgl. Abb. 5-15 auf Seite 45). Für die abdominale radikale Hysterektomie beträgt die Dauer bis zu 344 min (Frumovitz et al. 2007; Kong et al. 2014; Nam et al. 2012), für die als TMMR verschlüsselte Operation 6,5 (5,0 – 11,5) Stunden (Höckel et al. 2003). Zu berücksichtigen ist, dass 24 (27,6 %) Patientinnen in unserem Kollektiv Exenterationen erhielten, welche zum Großteil für die besonders langen Operationen von bis zu 15 Stunden verantwortlich waren. Auch CHIANTERA et al. berichteten von einer mittleren Dauer von 446 (95 – 970) Minuten für große gynäkologische Eingriffe (Chianterra et al. 2014). Die Operation des Ovarialkarzinoms mit zusätzlicher Entnahme suprarenaler Lymphknoten nahm bei KATO in einer Patientin 560 min in Anspruch (Kato K. 2013). Da mit der Entfernung weiterer Lymphknoten im suprarenalen Gebiet natürlich eine Ausweitung der Operation notwendig ist und dies einer sorgfältigen Präparation der Lymphbahnen bedarf, um postoperative Komplikationen zu vermeiden, ist die zusätzliche Dauer von einer Stunde für die Untersuchungsgruppe zu erklären. So dauerte die von POSSOVER et al. durchgeführte alleinige laparoskopische suprarenale Lymphonodektomie zwischen 200 und 258 Minuten (Possover et al. 1998). Auch KÖHLER et al. berichteten von einer Zunahme der Operationszeit, je mehr Lymphknoten entnommen wurden. Die zusätzliche Resektion paraaortaler Lymphknoten verlängerte die Dauer des laparoskopischen Stagings schon um 70 Minuten. Der Unterschied zwischen alleiniger inframesenterialer und erweiternd hinzukommender infrarenaler Lymphonodektomie lag im Mittel bei 35,6 (11 – 65) Minuten (Köhler et al. 2004). Hinzu kommt noch, dass auch der Befall der Lymphknoten einen Einfluss hat. So dauerte die Operation in unserer Studie bei metasenfreien suprarenalen Lymphknoten im Median 512,5 min, fanden sich Tumorabsiedlungen, lag die Operationszeit im Median bei insgesamt 541 min. Ebenfalls entscheidend ist, dass sich in der suprarenalen Patientengruppe alle Patientinnen befanden, die seit Einführung des Verfahrens dieses auch erhalten haben. Die Entnahme suprarenaler Lymphknoten dauerte zu Beginn deutlich länger als bei den später operierten Patientinnen in unserem Kollektiv.

### Postoperativer Aufenthalt auf ITS und stationär, Beginn der adjuvanten Therapie

Der postoperative Aufenthalt auf ITS unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht stark und entspricht mit zwei Tagen auch den in der Literatur beschriebenen Angaben (Chiantera et al. 2014). Auch die stationäre Liegedauer nach der Operation war zwischen den beiden Gruppen annähernd gleich lang (17,5 Tage in der suprarenalen vs. 16 Tage für die Kontrollgruppe). Ebenfalls fand sich kein Unterschied hinsichtlich des Beginns der postoperativen adjuvanten Therapie (49 Tage in der suprarenalen vs. 54 Tage in der Kontrollgruppe).

### Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK)

In unserer Studie erhielt ein Großteil der Patientinnen sowohl intraoperativ (59 von 87 Patientinnen, 67,7 %) als auch postoperativ (61 von 86 Patientinnen, 70,9 %) EKs. HÖCKEL et al. schrieben in ersten Berichten über die TMMR von einer durchschnittlichen intraoperativen EK-Gabe von zwei (0 – 9) Stück (Höckel et al. 2003). Die hohe Anzahl verabreichter EKs in unserer Studie könnte darin begründet sein, dass es sich bei allen Operationen um offene Operationen handelte (verschlüsselt als radikale Hysterektomie, TMMR oder Exenteration). Auch KONG et al. zeigten einen signifikanten Unterschied für intraoperative Bluttransfusionen zwischen laparoskopischen und abdominalen (offenen) radikalen Hysterektomien (0,6 versus 1,4 EKs) (Kong et al. 2014). Viele Arbeiten berichteten bei großen operativen gynäkologischen Eingriffen von Transfusionsraten in bis zu 88,8 % der Patientinnen, die im Median 3 EKs verabreicht bekamen (Baiocchi et al. 2012; Chiantera et al. 2014; Odetto et al. 2015).

Wir fanden intraoperativ keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Gabe von EKs (Vgl. auf S. 46). Innerhalb der Gruppe von ein bis zwei verabreichten EKs erhielten zwar deutlich mehr Patientinnen der suprarenalen Gruppe EKs (18 vs. neun), aber in beiden Gruppen wurden in je 16 Fällen mindestens drei EKs transfundiert.

Postoperativ gab es zwischen den beiden untersuchten Patientenkollektiven einen Unterschied bei der Betrachtung der EK-Gaben, die in Abhängigkeit vom Hb-Wert gegeben wurden. Ein großer Unterschied zeigte sich hier vor allem in der Betrachtung der beiden Untergruppen, die mindestens drei EKs erhielten (38,6 % der suprarenalen vs. 11,9 % der Kontrollgruppe,  $p = 0,013$ ). Zu bedenken ist hierbei, dass es sich nicht nur um die spezifische EK-Gabe aufgrund der Lymphknotenentfernung handelte, sondern allgemein auch im Zusammenhang mit anderen Komplikationen oder dem schlechteren Ergehen der Patientinnen zusammenhängen kann.

### Postoperative Komplikationen

Je größer der Eingriff, desto größer auch das Risiko für postoperative Komplikationen. In der vorliegenden Studie traten bei fast allen Patientinnen postoperative Frühkomplikationen auf, in den meisten Fällen (75,0 % in der suprarenalen bzw. 68,3 % in der Kontrollgruppe) handelte es sich um Grad II Komplikationen (Vgl. Seite 49). Die von uns verwendete Klassifikation von Clavien und Dindo bezieht sich auf alle chirurgischen Komplikationen und unterscheidet nicht zwischen kleineren und großen Eingriffen oder unterschiedlichen Operationsgebieten. DINDO et al. schrieben in ihrer Veröffentlichung, dass größere Eingriffe natürlich höhere Komplikationsraten mit sich bringen (Dindo et al. 2004). Somit lagen unsere Ergebnisse zum Teil deutlich über denen anderer Publikationen, in denen bei 69 von 179 Patientinnen (38,5 %) nach der als TMMR beschriebenen Methode (Höckel 2008) oder in bis zu 36 % bei abdominaler radikaler Hysterektomie (Campos et al. 2013; Kong et al. 2014) von postoperativen Beeinträchtigungen berichtet wurde. Für größere gynäkologische Eingriffe waren laut BAIOCCHI et al. Frühkomplikationen bei bis zu 53,5 % der Patientinnen und Spätkomplikationen bei bis zu 44,8 % zu erwarten (Baiocchi et al. 2012). In 17,8 % der Patientinnen waren es Frühkomplikationen des Grades III oder IV. Unsere Ergebnisse berichteten von 13,7 % (suprarenale Gruppe) und 14,6 % (Kontrollgruppe) Komplikationen des Grades III und IV. Es ist zu beachten, dass nicht die gleiche Klassifikation verwendet wurde. BAIOCCHI et al. orientierten sich an den Allgemeinen Toxizitätskriterien (CTC) des National Cancer Institute.

In dieser Doktorarbeit waren die hohen Prozentzahlen von postoperativen Frühkomplikationen vor allen Dingen durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten oder dem Auftreten von Chylus verursacht, die beide zu den Grad II Komplikationen zählten. Wurden diese einmal außer Betracht gelassen, standen Infektionen (darunter vor allem der Harnwegsinfekt) und thrombembolische Ereignisse im Vordergrund. KÖLBL nannte die Komplikationen des Urogenitaltraktes (Harnwegsinfekte in 20,8 %, Restharnentwicklung in 43 %, Stressinkontinenz in 29 %) neben der rektalen Dysfunktion (80 %) als häufigste Folge der Radikaloperationen des Zervixkarzinoms, die mit zunehmender Radikalität ansteigt (Kölbl 2001).

Auch ROB et al. schrieben in ihrer Studie, dass nach radikaler Hysterektomie in 5 - 76 % Symptome des Urogenitaltraktes (Blasendysfunktionen, Sensibilitätsstörung, Inkontinenz) bestünden und diese somit die häufigste Langzeitkomplikation darstellten (Rob et al. 2010). SOOD et al. berichteten vom vermehrten Auftreten intestinaler Symptome (Obstipation, Stuhlinkontinenz, unkontrollierter Abgang von Winden) (Sood et al. 2002). Sowohl



abdominale Beschwerden als auch Komplikationen des Urogenitaltrakts waren in unserer Studie im postoperativen Verlauf zu finden. Fistelbildungen waren bei KAUR et al. häufigste Ursache für einen erneuten Eingriff (Kaur et al. 2012). Auch bei uns traten drei Urin- und zwei Stuhlfisteln auf.

Erwähnt werden sollte, dass diese Komplikationen keine Ereignisse darstellen, die in direkten Zusammenhang mit der Lymphknotenentfernung in der suprarenalen Region gebracht werden können. Es handelte sich vielmehr um Folgen des operativen Eingriffs im Becken.

Eine typische Komplikation von Lymphknotenentfernungen stellt der chylöse Aszites, eine Ansammlung von milchig-weißlicher Lymphflüssigkeit im Abdomen, dar (Baiocchi et al. 2010, Leibovitch 2002). Er wird häufiger im Zusammenhang mit der paraaortalen Lymphknotenentfernung als der alleinigen pelvinen Lymphonodektomie beobachtet. So berichteten HAN et al. in ihrer Studie mit 4119 Patienten in 0,077 % der Fälle nach alleiniger Entfernung pelviner Lymphknoten von Chylus. Waren paraaortale Lymphknoten mit eingeschlossen, trat Chylus in 0,32 % auf (Han et al. 2012). Bei ZHAO et al., die 997 Patientinnen in ihre Studie einschlossen, lag das Auftreten von chylösem Aszites sogar bei 0,35 % für pelvine Lymphknoten und 4,08 % bei zusätzlicher paraaortaler Lymphknotenentfernung (Zhao et al. 2014). Es ist folglich ein Zusammenhang ersichtlich zwischen dem Ausmaß einer Lymphonodektomie und dem Auftreten von Lymphflüssigkeit im Abdomen, speziell auch der weißen Lymphe.

Im Gegensatz zu den unterschiedlichen Leveln pelvin und paraaortal wurde in unserer Studie der Unterschied zwischen paraaortal und suprarenal untersucht (Vgl. Abb. 5-20 auf Seite 50). Auch hier fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von Chylus in den beiden Patientengruppen ( $p = 0,02$ ). Wurden die suprarenalen Lymphknoten disseziert, trat der Chylus signifikant häufiger auf.

In der Gegenüberstellung der Fälle, in denen es zum Auftreten von Chylus kam, mit den Patientinnen, in denen er sich nicht nachweisen ließ, fand sich jedoch kein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Dauer des Lymphflusses. Eine dauerhafte Lymphfistel bildete sich ebenfalls nicht aus, was ein Hinweis darauf ist, dass der Ductus thoracicus in keinem Fall schwer beschädigt wurde.

Ein Hinauszögern einer adjuvanten Therapie, wie in manchen Studien angenommen (Favero et al. 2010), oder vermehrtes Auftreten postoperativer Komplikationen (Krishnan et al. 2001) wurden durch den Chylus nicht verursacht.

Lymphozelen treten laut anderen Studien postoperativ in bis zu 15,5 % auf (Denschlag et

al. 2005; Marnitz et al. 2005). Dies liegt über den in unseren Ergebnissen genannten 9,2 % (fünf Patientinnen der Kontroll- und drei der suprarenalen Gruppe).

#### **6.4 Zusätzliche Diagnostik**

##### **Bildgebung**

Die Untersuchungen mittels MRT oder CT werden oftmals als nicht nützlich zitiert, wenn Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden sollen (Denschlag et al. 2005; Uzan et al. 2010). Dies hängt auch von der Erfahrung des Radiologen ab.

Die eigentlich interessante Lymphknotengruppe für unsere Studie, die suprarenale, wurde mithilfe der Bildgebung (CT) nur in zwei unserer Fälle beschrieben. Der über 1 cm große suspekte Lymphknoten einer dieser beiden Patientinnen befand sich in einer Gruppe mit bereits drei befallenen Lymphknoten. Bei der zweiten Patientin wurde ebenfalls ein Lymphknoten als „gering vergrößert“ beschrieben und erwies sich als nicht befallen. Die beiden dargestellten Fälle zeigen, dass eine Vergrößerung eines Lymphknotens nicht zwangsweise mit einem metastatischem Befall einhergehen muss. Es kann sich genauso gut um einen physiologisch oder reaktiv vergrößerten Lymphknoten handeln (Chen et al. 2011; Steinkamp et al. 1992).

Bessere Ergebnisse als das MRT und CT liefern das PET oder PET-CT (Choi et al. 2010; Husain et al. 2007; Kidd et al. 2010). Es gibt Berichte zum PET-CT mit relativ hohen Raten nicht erkannter befallener Lymphknoten (Smits et al. 2014) oder sogar beschriebenen Nachteilen gegenüber dem MRT in der Sensitivität (Chung et al. 2010). Diese gilt im klinischen Alltag ab einer Größe von 4mm Tumordurchmesser. Auch das diffusionsgewichtete MRT zeigt mittlerweile gute Ergebnisse in der Tumordiagnostik (Li et al. 2014; Shen et al. 2015). In unserer Studie wurde die PET-CT nur bei einer Patientin angewendet und lieferte ein positives Ergebnis der supraklavikulären Region. Von der suprarenalen Region wurde in diesem Fall nicht berichtet. KATO vermutete in seiner Arbeit über den Befall suprarenaler Lymphknoten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in allen drei Patientinnen Lymphknotenmetastasen im suprarenalen Gebiet basierend auf vorher durchgeführten PET-CT-Untersuchungen, die sich dann in der pathologischen Untersuchung auch als befallen erwiesen (Kato K. 2013). Die genauere Betrachtung der suprarenalen Region mithilfe dieser bildgebenden Verfahren sollte weiter untersucht werden.

### Skalenuslymphknotenbiopsie

Die Skalenuslymphknotenbiopsie ist eine für das Zervixkarzinom nicht standardisierte Diagnostikmethode und wird heutzutage nur noch sehr selten angewandt. Einige Studien vertreten die Ansicht, dass sie keinen großen Nutzen und gewinnbringende Aussagen liefere (Bortolozzi et al. 1981, Samouelian et al. 2006). Andere wiederum stellen sie als eine hilfreiche Methode für die Therapieentscheidung (ob Chemotherapie oder Radiochemotherapie) bei Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen dar (Boran et al. 2003, Brandt und Lifshitz 1981, Buchsbaum und Lifshitz 1976, Horowitz et al. 1999).

In der vorliegenden Auswertung wurden bei sieben Patientinnen Skalenuslymphknoten entnommen (Vgl. Seite 52). Bei diesen Frauen erfolgte ebenfalls eine suprarenale Lymphknotenentfernung. Bei den Patientinnen mit freien Skalenuslymphknoten ( $n = 3$ ) waren auch die suprarenalen Lymphknoten nicht befallen. Lagen jedoch Metastasen vor ( $n = 4$ ), fanden sich diese in beiden Regionen.

SAMOUELIAN et al. stellten in ihrer Studie bereits fest, dass sich die Skalenusbiopsie zwar nicht als prätherapeutische Routinemethode zur Evaluation eignet, aber durchaus hilfreich sein kann, um den systemischen Befall in Patientinnen mit klinisch verdächtigen Lymphknoten oder hot spots in der PET-CT nachzuweisen (Samouelian et al. 2006). Da der suprarenale Befall durchaus einer fortgeschritteneren Ausbreitung entspricht, könnten positive Skalenuslymphknotenmetastasen als Hinweis darauf dienen. POSSOVER et al. führten in zwei von insgesamt drei Patientinnen eine Lymphknotenentnahme der Skalenusregion durch, wovon keiner befallen war. Auch die suprarenalen Lymphknoten dieser zwei Patientinnen zeigten keine Metastasen (Possover et al. 1998).

Da die Skalenuslymphknotenentnahme in der Regel keine weiteren Komplikationen mit sich bringt (Horowitz et al. 1999, Vasilev und Schlaerth 1990) sollte durchaus überlegt werden, diesen Eingriff als Entscheidungshilfe für eine suprarenale Lymphknotenentfernung häufiger zu nutzen und diese Operation zu reaktivieren.

## 7. SCHLUSSFOLGERUNG

Diese Studie befasste sich erstmals an einer größeren Patientengruppe mit der Erweiterung der Lymphonodektomie im Rahmen der Therapie des Zervixkarzinoms. Systematisch wurden bei den Patientinnen der suprarenalen Gruppe die Lymphknoten in Höhe der Nierengefäße, in Höhe der Arteria mesenterica superior, am Truncus coeliacus und am Ligamentum hepatoduodenale entnommen.

Die Betrachtung des Befallmusters der Lymphknoten von pelvin bis nach suprarenal verdeutlicht, dass eine höhere Metastasierungsrate pelvin in den meisten Fällen auch paraaortal prozentual mehr befallene Lymphknoten aufweist. Dieser Zusammenhang hat linearen Charakter. Erst ab einem Befall von 25 % der paraaortalen Lymphknoten waren suprarenale Metastasen zu erwarten. Bezüglich dieser beiden Lymphknotenareale zeigt sich ein eher quadratischer Zusammenhang. Suprarenale Metastasen fanden sich in 30,2 % ( $n = 13$ ) der 43 Patientinnen, bei denen diese Lymphknoten entfernt wurden (für eine Patientin fehlten einzelne Angaben). Das Gesamtüberleben der Frauen war signifikant geringer als bei den 30 ohne suprarenalen Befall ( $p < 0,001$ ).

Das Gesamtüberleben (41,8 vs. 28,5 Monate) sowie das rezidivfreie Überleben (37,4 vs. 33,9 Monate) schien für das gesamte Kollektiv mit suprarenalen Lymphknotenmetastasen bei alleiniger Betrachtung des Medians zwar besser als in der Kontrollgruppe mit Standardlymphonodektomie (pelvin und paraaortal). Die Breite der registrierten Werte und die relativ kurze Nachbeobachtungszeit führten jedoch bisher zu keinen signifikanten Ergebnissen. Die perioperativen Komplikationen in der Klassifikation nach Clavien-Dindo waren bei der erweiterten Lymphknotenentfernung hinsichtlich der postoperativen Gabe von Erythrozytenkonzentraten ( $p = 0,013$ ) und des Vorhandenseins von Chylus ( $p = 0,02$ ) bedeutsam. In der suprarenalen Gruppe ließ sich ebenfalls eine längere Operationszeit nachweisen ( $p = 0,031$ ).

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass es sich vorliegend um eine Studie im Sinne einer Pilotstudie zur erweiterten Lymphonodektomie beim Zervixkarzinom handelt, welche in dieser Art in der Literatur bisher nicht beschrieben ist. Sie verdeutlicht, dass dieser Eingriff machbar und ohne große intraoperative Komplikationen sicher durchführbar ist. Therapierichtlinien können aus dieser Studie nicht abgeleitet werden. Die Arbeit kann jedoch als Grundlage für spätere Erhebungen im Rahmen eines Studiendesigns mit randomisiertem Vorgehen (zusätzliche oder keine suprarenale Lymphknotenentfernung bei gesicherten paraaortalem Befall) dienen.

## 8. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

### Abbildungsverzeichnis

Abb. 4-1	Paraaortale und suprarenale Lymphknotenregion.....	17
Abb. 4-2	Zugangsweg zu den Lymphknoten um die Nierengefäße.....	17
Abb. 5-1	Histologische Subtypen des Zervixkarzinoms.....	24
Abb. 5-2	Paraaortaler Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von pelvinen Lymphknotenmetastasen (Angabe in Prozent: befallene zu gesamt entnommenen Lymphknoten).....	30
Abb. 5-3	Auftreten von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen der Kontrollgruppe.....	31
Abb. 5-4	Auftreten von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit suprarenaler Lymphonodektomie.....	32
Abb. 5-5	Zusammenhang zwischen dem prozentualen Lymphknotenbefall in Level III und Level IV (Angabe in Prozent: befallene zu gesamt entnommenen Lymphknoten).....	33
Abb. 5-6	Suprarenaler Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von paraaortalen Lymphknotenmetastasen (Angabe in Prozent: befallene zu gesamt entnommenen Lymphknoten).....	36
Abb. 5-7	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Entnahme suprarenaler Lymphknoten.....	38
Abb. 5-8	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Entnahme suprarenaler Lymphknoten.....	38
Abb. 5-9	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von paraaortalen Lymphknotenmetastasen im gesamten Kollektiv .....	39
Abb. 5-10	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von paraaortalen Lymphknotenmetastasen im gesamten Kollektiv.....	40
Abb. 5-11	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom suprarenalen Lymphknotenbefall.....	41
Abb. 5-12	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom suprarenalen Lymphknotenbefall.....	41
Abb. 5-13	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der suprarenal entfernten Lymphknotenstationen.....	42

Abb. 5-14	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl suprarenal entfernter Lymphknotenstationen.....	43
Abb. 5-15	Operationsdauer in min (die grünen Punkte stellen Ausreißer dar).....	45
Abb. 5-16	Postoperativer stationärer Aufenthalt in Tagen (die Punkte stellen Ausreißer dar).....	46
Abb. 5-17	Intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten.....	47
Abb. 5-18	Postoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten.....	47
Abb. 5-19	Postoperative Frühkomplikationen nach der Einteilung von Clavien-Dindo.....	49
Abb. 5-20	Auftreten von Chylus postoperativ.....	50
Abb. 5-21	Beginn der postoperativen adjuvanten Therapie in Tagen (d).....	52

## Tabellenverzeichnis

Tab. 2-1	Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms.....	10
Tab. 2-2	Einteilung der Lymphknotenregionen beim Zervixkarzinom nach Querleu und Morrow.....	13
Tab. 4-1	Aufteilung des Patientinnenkollektivs (n = 87).....	19
Tab. 4-2	Einteilung postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo et al. 2004).....	21
Tab. 5-1	Histologische Subtypen des Zervixkarzinoms (n = 87).....	24
Tab. 5-2	Verteilung der Tumorstadien.....	27
Tab. 5-3	Art der primären Therapie (n = 87).....	28
Tab. 5-4	Operationsverfahren (n = 87).....	29
Tab. 5-5	Art der adjuvanten Therapie (n = 87).....	29
Tab. 5-6	Regionen, aus denen die suprarenale Lymphonodektomie erfolgte (n = 43).....	34
Tab. 5-7	Befallene Lymphknoten der suprarenalen Region (n = 43).....	34
Tab. 5-8	Mediane Anzahl entnommener Lymphknoten der suprarenalen Region (n = 43) und mediane relative Häufigkeit befallener Lymphknoten.....	35
Tab. 5-9	Zusammenhang zwischen paraaortalem und suprarenalem Lymphknotenbefall (n = 43).....	36
Tab. 5-10	Übergreifen des Zervixkarzinoms auf umliegende Organe (n = 86).....	44
Tab. 5-11	Intraoperative Komplikationen und Verwachsungen (n = 87).....	45

Tab. 5-12 Postoperative Frühkomplikationen nach der Einteilung von Clavien-Dindo (n = 85).....	49
Tab. 5-13 Lymphknotenbefall der Skalenus- und suprarenalen Region (n = 7).....	52

## 9. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

- Aalami OO, Allen DB, Organ CH, Jr. 2000. Chylous ascites: a collective review. *Surgery*, 128 (5):761-778.
- Akashi E, Kudou R, Kusanagi T, Adachi K, Mizuuchi H, Kawase N, Hashimoto M. 1980. [Vaginal radical hysterectomy with and without systemic extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for cervical cancer. A report of 666 patients operated upon between the years 1957 and 1973 (author's transl)]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 32 (5):567-576.
- Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, Kohler C, Durst M, Schneider A, Group AGOS. 2008. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol*, 26 (18):2943-2951.
- Altintas A, Vardar MA, Evruke C, Aridogan N. 1995. Is it essential to perform complete paraaortic lymph node dissection if no metastases have been shown in the lower part of the aorta? *Eur J Gynaecol Oncol*, 16 (2):120-122.
- Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J. 2011. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*, 22 (12):2675-2686.
- Bae JW, Lee JH, Choi JS, Son CE, Jeon SW, Hong JH, Eom JM, Joo KJ. 2012. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies: evaluation of the surgical approach and outcomes over a seven-year experience. *Arch Gynecol Obstet*, 285 (3):823-829.
- Baiocchi G, Faloppa CC, Araujo RL, Fukazawa EM, Kumagai LY, Menezes AN, Badiglian-Filho L. 2010. Chylous ascites in gynecologic malignancies: cases report and literature review. *Arch Gynecol Obstet*, 281 (4):677-681.
- Baiocchi G, Guimaraes GC, Rosa Oliveira RA, Kumagai LY, Faloppa CC, Aguiar S, Begnami MD, Soares FA, Lopes A. 2012. Prognostic factors in pelvic exenteration for gynecological malignancies. *Eur J Surg Oncol*, 38 (10):948-954.
- Ballon SC, Berman ML, Lagasse LD, Petrilli ES, Castaldo TW. 1981. Survival after extraperitoneal pelvic and paraaortic lymphadenectomy and radiation therapy in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol*, 57 (1):90-95.
- Baltzer J. 1999. Diagnostische Verfahren und Therapie der Vor- und Frühstadien. *Der Gynäkologe*, 32 (4):261-272.
- Baussano I, Ronco G, Segnan N, French K, Vineis P, Garnett GP. 2010. HPV-16 infection and cervical cancer: modeling the influence of duration of infection and precancer-



- rous lesions. *Epidemics*, 2 (1):21-28.
- Benard VB, Thomas CC, King J, Massetti GM, Doria-Rose VP, Saraiya M. 2014. Vital signs: cervical cancer incidence, mortality, and screening - United States, 2007-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 63 (44):1004-1009.
- Berman ML, Keys H, Creasman W, DiSaia P, Bundy B, Blessing J. 1984. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol*, 19 (1):8-16.
- Blythe J. G. EE, Heimbecker P. 1997. Paraaortic lymph node biopsy: A twenty-year study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 176 (6):1157 – 1165.
- Boran N, Cil AP, Tulunay G, Ozgul N, Kose MF. 2004. Chylous ascites following para-aortic lymphadenectomy: a case report. *Gynecol Oncol*, 93 (3):711-714.
- Boran N, Kayikcioglu F, Tulunay G, Kose MF. 2003. Scalene lymph node dissection in locally advanced cervical carcinoma: is it reasonable or unnecessary? *Tumori*, 89 (2):173-175.
- Bortolozzi G, Belloni C, Maggioni A, Mangioni C. 1981. Considerations of the clinical significance of diagnostic prescalene node biopsy in carcinoma of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2 (1):24-27.
- Bosch FX, de Sanjose S. 2003. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*, (31):3-13.
- Brandt B, 3rd, Lifshitz S. 1981. Scalene node biopsy in advanced carcinoma of the cervix uteri. *Cancer*, 47 (7):1920-1921.
- Buchsbaum HJ. 1979. Extrapelvic lymph node metastases in cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 133 (7):814-824.
- Buchsbaum HJ, Lifshitz S. 1976. The role of scalene lymph node biopsy in advanced carcinoma of the cervix uteri. *Surg Gynecol Obstet*, 143 (2):246-248.
- Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higgins R, Sevin BU, Ueland FR, DePriest PD, Gallion HH, Bailey CL, Kryscio RJ, Fowler W, Averette H, van Nagell JR, Jr. 1996. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 63 (1):4-9.
- Bundesministerium für Gesundheit. 2014. Ziel 2a – Weiterentwicklung der Gebärmutterhals-Krebsfrüherkennung. Available from: <http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-2a-weiterentwicklung-der-gebaermutterhals-krebsfrueherkennung.html>, accessed on 17/07/2014.

- Campos LS, Limberger LF, Stein AT, Kalil AN. 2013. Postoperative pain and perioperative outcomes after laparoscopic radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer: a randomised controlled trial. *Trials*, 14:293.
- Chen Y, Xu H, Zhang Q, Li Y, Wang D, Liang Z. 2008. A fertility-preserving option in early cervical carcinoma: laparoscopy-assisted vaginal radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 136 (1):90-93.
- Chen YB, Liao J, Xie R, Chen GL, Chen G. 2011. Discrimination of metastatic from hyperplastic pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging*, 36 (1):102-109.
- Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Fagotti A, Fanfani F, Parazzini F, Schiavina R, Scambia G, Schneider A, Vercellino GF. 2014. Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients. *Int J Gynecol Cancer*, 24 (1):156- 164.
- Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. 2010. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci*, 101 (6):1471-1479.
- Chung HH, Kang KW, Cho JY, Kim JW, Park NH, Song YS, Kim SH, Chung JK, Kang SB. 2010. Role of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in preoperative lymph node detection of uterine cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 203 (2):156 e151-155.
- Cibula D, Abu-Rustum NR. 2010. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer--surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol Oncol*, 116 (1):33-37.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. 2009. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*, 250 (2):187-196.
- Creasman WT. 1995. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol*, 58 (2):157-158.
- Del Pino M, Fuste P, Pahisa J, Rovirosa A, Martinez-Serrano MJ, Martinez-Roman S, Alonso I, Vidal L, Ordi J, Torne A. 2013. Laparoscopic lymphadenectomy in advanced cervical cancer: prognostic and therapeutic value. *Int J Gynecol Cancer*, 23

(9):1675-1683.

- Denschlag D, Gabriel B, Mueller-Lantzsch C, Tempfer C, Henne K, Gitsch G, Hasenburg A. 2005. Evaluation of patients after extraperitoneal lymph node dissection for cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 96 (3):658-664.
- Deppe G, Lubicz S, Galloway BT, Jr., Thomas W, Heredia R. 1984. Aortic node metastases with negative pelvic nodes in cervical cancer. *Cancer*, 53 (1):173-175.
- Deutsche Krebsgesellschaft. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. 2008. München- Wien- New York: W. Zuckschert Verlag GmbH.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240 (2):205-213.
- Donohue JP, Zachary JM, Maynard BR. 1982. Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. *J Urol*, 128 (2):315-320.
- Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, Rotman M, Gershenson D, Mutch DG. 2004. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*, 22 (5):872-880.
- Favero G, Lanowska M, Schneider A, Marnitz S, Kohler C. 2010. Laparoscopic approach for correction of chylous fistula after pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 17 (2):262-264.
- Ferenschild FT, Vermaas M, Verhoef C, Ansink AC, Kirkels WJ, Eggermont AM, de Wilt JH. 2009. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies. *World J Surg*, 33 (7):1502-1508.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 21/07/2014.
- Fine BA, Hempling RE, Piver MS, Baker TR, McAuley M, Driscoll D. 1995. Severe radiation morbidity in carcinoma of the cervix: impact of pretherapy surgical staging and previous surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31 (4):717-723.
- Fregnani JH, Latorre MR, Novik PR, Lopes A, Soares FA. 2006. Assessment of pelvic lymph node micrometastatic disease in stages IB and IIA of carcinoma of the uteri-

- ne cervix. *Int J Gynecol Cancer*, 16 (3):1188-1194.
- Frumovitz M, dos Reis R, Sun CC, Milam MR, Bevers MW, Brown J, Slomovitz BM, Ramirez PT. 2007. Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol*, 110 (1):96-102.
- Giovannini I, Giuliani F, Chiarla C, Giordano M, Ardito F, Vellone M, Sarno G, Nuzzo G. 2008. External lymphatic fistula after intra-abdominal lymphadenectomy for cancer. Treatment with total parenteral nutrition and somatostatin. *Nutrition*, 24 (11-12):1220-1223.
- Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, Tamimi HK, Koh WJ, Greer BE. 1999. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 74 (3):436-442.
- Goiri Little C, Ruiz Sautua R, Martinez Gallardo L, Bernal Arahal T, Avila Calle ML. 2014. Chylous ascites after retroperitoneal aortocava lymphadenectomy for endometrial cancer: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*, 35 (2):178-179.
- Greene FLSLH. 2008. The Staging of Cancer: A Retrospective and Prospective Appraisal. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 58 (3):180 -190.
- Hänsen G. RK, Gerlach R., Kuhnt T., Dunst J. 2005. Prognosefaktoren beim operierten und adjuvant bestrahlten Zervixkarzinom. *Strahlentherapie und Onkologie* 181 (5):285 – 292.
- Han D, Wu X, Li J, Ke G. 2012. Postoperative chylous ascites in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*, 22 (2):186-190.
- Hefler LA, Polterauer S, Schneitter A, Concin N, Hofstetter G, Bentz E, Leipold H, Tempfer C, Reinthaller A. 2010. Repeat surgery in patients with cervical cancer stage FIGO IA1: a series of 156 cases and a review of the literature. *Anticancer Res*, 30 (2):565-568.
- Heller PB, Maletano JH, Bundy BN, Barnhill DR, Okagaki T. 1990. Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis--a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 38 (3):425-430.
- Höckel M. 2006. Totale mesometriale Resektion. *Der Onkologe*, 12 (9):901-907.
- Höckel M. 2008. Totale mesometriale Resektion (TMMR). *Der Gynäkologe*, 41 (5):361-368.
- Höckel M, Horn LC, Fritsch H. 2005. Association between the mesenchymal compartment of uterovaginal organogenesis and local tumour spread in stage IB-IIB cervical car-

- cinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*, 6 (10):751-756.
- Höckel M, Horn LC, Hentschel B, Hockel S, Naumann G. 2003. Total mesometrial resection: high resolution nerve-sparing radical hysterectomy based on developmentally defined surgical anatomy. *Int J Gynecol Cancer*, 13 (6):791-803.
- Horn LC, Hentschel B, Eienkel J. 2010. Topographic distribution of pelvic lymph node metastases in cervical cancer patients with FIGO stages IB1 to IIB [Cibula D, Aburustum NR. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer--surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol Oncol*. 2010 Jan;116(1):33-7]. *Gynecol Oncol*, 118 (1):93-94; author reply 94-95.
- Horowitz NS, Tamimi HK, Goff BA, Koh WJ, Schmidt RA, Greer BE, Paley PJ. 1999. Pretreatment scalene node biopsy in gynecologic malignancy: prudent or passe? *Gynecol Oncol*, 75 (2):238-241.
- Husain A, Akhurst T, Larson S, Alektiar K, Barakat RR, Chi DS. 2007. A prospective study of the accuracy of 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration. *Gynecol Oncol*, 106 (1):177-180.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical C. 2007. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*, 120 (4):885-891.
- Kadkhodayan S, Homaei Shandiz F, Seilanian Toussi M, Afzal Aghaee M, Farshidi F, Dehghan P. 2013. Concurrent Chemoradiotherapy without Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Iran J Cancer Prev*, 6 (4):195-200.
- Kato K. OK, Takeshima N. 2013. Secondary debulking surgery in ovarian cancer patients with isolated nodal recurrence located in the region above and behind the renal vein. *Gynecologic Oncology*, 130 (1):226 – 228.
- Kaufmann, M.; Pfleiderer, A.: Bösartige Tumoren des Uterus. In: Breckwoldt MK, A.; Pfleiderer, A. 2008. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Kaur M, Joniau S, D'Hoore A, Van Calster B, Van Limbergen E, Leunen K, Penninckx F, Van Poppel H, Amant F, Vergote I. 2012. Pelvic exenterations for gynecological malignancies: a study of 36 cases. *Int J Gynecol Cancer*, 22 (5):889-896.
- Kenter GG, Hellebrekers BW, Zwinderman KH, van de Vijver M, Peters LA, Trimbos JB.

2000. The case for completing the lymphadenectomy when positive lymph nodes are found during radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79 (1):72-76.
- Kesic V. 2006. Management of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol*, 32 (8):832-837.
- Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, Grigsby PW. 2010. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol*, 28 (12):2108-2113.
- Kim YS, Kim JH, Ahn SD, Lee SW, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, Choi EK. 2009. High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74 (5):1522-1528.
- Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. 2003. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol*, 68 (3):217-226.
- Köhler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, Schneider A. 2004. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol*, 95 (1):52-61.
- Köhler C, Tozzi R, Klemm P, Schneider A. 2003. Laparoscopic paraaortic left-sided transperitoneal infrarenal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies: technique and results. *Gynecol Oncol*, 91 (1):139-148.
- Kölbl H. 2001. [Operative standard therapy of micro- and macro-invasive carcinoma of the cervix]. *Zentralbl Gynakol*, 123 (5):237-244.
- Kong TW, Chang SJ, Lee J, Paek J, Ryu HS. 2014. Comparison of laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy for FIGO stage IB and IIA cervical cancer with tumor diameter of 3 cm or greater. *Int J Gynecol Cancer*, 24 (2):280-288.
- Kreienberg R. 1999. Fortgeschrittene Stadien des invasiven Zervixkarzinoms. *Der Gynäkologe*, 32 (4):280-290.
- Krishnan C. S. GPT, Robertson G., Hacker N. F. . 2001. Lymphatic ascites following lymphadenectomy for gynecological malignancy. *International Journal of Gynecological Cancer*, 11 (5):392 – 396.
- Kundargi RS, Guruprasad B, Rathod PS, Shakuntala P, Shobha K, Pallavi V, Uma Devi K, Bafna U. 2013. Risk strata-based therapy and outcome in stage Ib-IIa carcinoma cervix: single-centre ten-year experience. *Ecancermedicalscience*, 7:341.

- Landoni F, Manco A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. 1997. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*, 350 (9077):535-540.
- Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, Hertel H, Schneider A, Kohler C, Speiser D. 2011. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 21 (8):1458-1464.
- LaPolla JP, Schlaerth JB, Gaddis O, Morrow CP. 1986. The influence of surgical staging on the evaluation and treatment of patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 24 (2):194-206.
- Lee SW, Kim YM, Son WS, You HJ, Kim DY, Kim JH, Kim YT, Nam JH. 2009. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 micro-invasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88 (2):209-215.
- Leibovitch I. 2002. Postoperative chylous ascites--the urologist's view. *Drugs Today (Barc)*, 38 (10):687-697.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, [Stand: 12.11.2014]
- Lengele B, Nyssen-Behets C, Scalliet P. 2007. Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Upper limbs, chest and abdomen. *Radiother Oncol*, 84 (3):335-347.
- Lentz SS, Schray MF, Wilson TO. 1990. Chylous ascites after whole-abdomen irradiation for gynecologic malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 19 (2):435-438.
- Li B, Li Q, Nie W, Liu S. 2014. Diagnostic value of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of primary and metastatic malignancies: a meta-analysis. *Eur J Radiol*, 83 (2):338-344.
- Li G, Yan X, Shang H, Wang G, Chen L, Han Y. 2007. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 105 (1):176-180.
- Likhacheva A, Jhingran A, Bodurka DC, Sun C, Sam M, Eifel PJ. 2013. Prospective study of symptom assessment among patients with cervical cancer during concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin or every-3-week cisplatin and 5-fluorouracil. *Int J Gynecol Cancer*, 23 (8):1520-1527.

- Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanarat Y, Tangkaratt S, Visetsiri E. 2003. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55 (5):1226-1232.
- Mabuchi S, Okazawa M, Matsuo K, Kawano M, Suzuki O, Miyatake T, Enomoto T, Kamiura S, Ogawa K, Kimura T. 2012. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2-IIB cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*, 127 (1):114-120.
- Mahawerawat S, Charoenkwan K, Srisomboon J, Khunamornpong S, Suprasert P, Sae-Teng CT. 2013. Surgical outcomes of patients with stage IA2 cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14 (9):5375-5378.
- Manolitsas TP, Abdessalam S, Fowler JM. 2002. Chylous ascites following treatment for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*, 86 (3):370-374.
- Marnitz S, Kohler C, Roth C, Fuller J, Hinkelbein W, Schneider A. 2005. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol*, 99 (3):536-544.
- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. 2008. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 9 (5):425-434.
- Meva J, Chaudhary RK, Bhaduri D, Bhatia M, Hatti S, Ba R. 2013. Lacunae in International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification for cervical carcinoma: observational study using TNM classification as comparator. *Int J Gynecol Cancer*, 23 (6):1071-1077.
- Mincher L, Evans J, Jenner MW, Varney VA. 2005. The successful treatment of chylous effusions in malignant disease with octreotide. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 17 (2):118-121.
- Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, Duvillard P. 1999. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 73 (1):106-110.
- Muderspach LI, Curtin JP, Roman LD, Gebhardt JA, Klement V, Qian D, Morrow CP, Felix JC, Formenti SC, Muggia FM. 1997. Carboplatin as a radiation sensitizer in locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol*, 65 (2):336-342.
- Munoz N. 2000. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin*



- Virol, 19 (1-2):1-5.
- Nam JH, Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT. 2012. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study. *Ann Oncol*, 23 (4):903-911.
- Nishizawa K, Ito N, Yamamoto S, Kamoto T, Ogawa O. 2006. Successful laparoscopic management of chylous ascites following laparoscopic radical nephrectomy. *Int J Urol*, 13 (5):619-621.
- Odetto D, Saadi J, Saraniti G, Noll F, Salvo G, Perrotta M. 2015. LAPAROSCOPIC POSTERIOR EXENTERATION IN CERVICAL CANCER: INITIAL EXPERIENCE AT HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES: IGCS-0085 Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 25 Suppl 1:30-31.
- Paepke, S.: Veränderungen und Tumoren der Zervix uteri. In: Kiechle Mea. 2007. Gynäkologie und Geburtshilfe. 1. Aufl. München: Elsevier GmbH.
- Pecorelli S, Odicino F. 2003. Cervical cancer staging. *Cancer J*, 9 (5):390-394.
- Pereira A, Perez-Medina T, Magrina JF, Magtibay PM, Rodriguez-Tapia A, Perez-Milan F, Ortiz-Quintana L. 2014. The impact of pelvic retroperitoneal invasion and distant nodal metastases in epithelial ovarian cancer. *Surg Oncol*, 23 (1):40-44.
- Perzylo K, Miotla P, Lis E, Rechberger T. 2013. [Therapeutic and prognostic value of lymphadenectomy in gynecological oncology]. *Ginekol Pol*, 84 (7):630-636.
- Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Jr., Alberts DS. 2000. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*, 18 (8):1606-1613.
- Petignat P, Roy M. 2007. Diagnosis and management of cervical cancer. *BMJ*, 335 (7623):765-768.
- Pieterse QD, Kenter GG, Gaarenstroom KN, Peters AA, Willems SM, Fleuren GJ, Trimbos JB. 2007. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol*, 33 (2):216-221.
- Possover M, Krause N, Drahonovsky J, Schneider A. 1998. Left-sided suprarenal retrocaval para-aortic lymphadenectomy in advanced cervical cancer by laparoscopy. *Gynecol Oncol*, 71 (2):219-222.
- Querleu D, Morrow CP. 2008. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*, 9

(3):297-303.

- Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, Soliman PT, Schmeler KM, Frumovitz M, Ramondetta LM. 2011. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer*, 117 (9):1928-1934.
- Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. 2013. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? *Gynecol Oncol*, 131 (1):222-230.
- Rob L, Halaska M, Robova H. 2010. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol*, 11 (3):292-301.
- Robert-Koch-Institut. 2007. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. Available from: [http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2007/12\\_2007.html](http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2007/12_2007.html)
- Robert-Koch-Institut. 2013. Krebs in Deutschland 2009/ 2010 (9. Ausgabe). Available from: [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2013/krebs\\_in\\_deutschland\\_2013.pdf;jsessionid=46DBFE3D158B3FAC7325A798CA3A803F2\\_cid372?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=46DBFE3D158B3FAC7325A798CA3A803F2_cid372?__blob=publicationFile)
- Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, Fujimoto T, Oikawa M, Fujino T, Fujimoto S. 1999. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer*, 85 (7):1547-1554.
- Salani R, Axtell A, Gerardi M, Holschneider C, Bristow RE. 2008. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 108 (2):271-275.
- Samouelian V, Baranzelli MC, Narducci F, Taieb S, Cabaret V, Querleu D, Leblanc E. 2006. Is systematic scalene node biopsy in pretreatment evaluation of locally advanced cervical carcinoma necessary? Systematic dissection and histopathology of left scalene node biopsies in patients with locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 103 (3):1091-1094.
- Seifert U, Klug SJ. 2014. [Early detection of cervical cancer in Germany: evidence and implementation]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*,

- Shen G, Zhou H, Jia Z, Deng H. 2015. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of pelvic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*:20150063.
- Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. 2000. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*, 78 (2):97-105.
- Smits RM, Zusterzeel PL, Bekkers RL. 2014. Pretreatment Retroperitoneal Para-aortic Lymph Node Staging in Advanced Cervical Cancer: A Review. *Int J Gynecol Cancer*, 24 (6):973-983.
- Sood AK, Nygaard I, Shahin MS, Sorosky JI, Lutgendorf SK, Rao SS. 2002. Anorectal dysfunction after surgical treatment for cervical cancer. *J Am Coll Surg*, 195 (4):513-519.
- Sowa E, Kuhnt S, Hinz A, Schroder C, Deutsch T, Geue K. 2014. Postoperative Health-Related Quality of Life of Cervical Cancer Patients - A Comparison between the Wertheim-Meigs Operation and Total Mesometrial Resection (TMMR). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 74 (7):670-676.
- Steenbergen RD, Snijders PJ, Heideman DA, Meijer CJ. 2014. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer*, 14 (6):395-405.
- Steinkamp HJ, Heim T, Schubeus P, Schorner W, Felix R. 1992. [The magnetic resonance tomographic differential diagnosis between reactively enlarged lymph nodes and cervical lymph node metastases]. *Rofo*, 157 (4):406-413.
- Stryker JA, Mortel R. 2000. Survival following extended field irradiation in carcinoma of cervix metastatic to para-aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol*, 79 (3):399-405.
- Takeuchi S, Kinoshita H, Terasawa K, Minami S. 2006. Chylous ascites following operation for para-aortic lymph node dissection in a patient with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 16 Suppl 1:418-422.
- Teke F, Yoney A, Teke M, Inal A, Urakci Z, Eren B, Zincircioglu SB, Buyukpolat MY, Ozer A, Isikdogan A, Unsal M. 2014. Lack of any impact of histopathology type on prognosis in patients with early-stage adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (6):2815-2819.
- Toita T, Moromizato H, Ogawa K, Kakinohana Y, Maehama T, Kanazawa K, Murayama S.

2005. Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 96 (3):665-670.
- Trinci M, Raffetto N, Petrozza V, Melis M, Biagini C. 1988. Pretreatment scalene node biopsy in cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*, 9 (4):308-312.
- Uzan C, Gouy S, Pautier P, Haie-Meder C, Duvillard P, Narducci F, Leblanc E, Morice P. 2010. [Para-aortic lymphadenectomy in advanced-stage cervical cancer: standard procedure in 2010?]. *Gynecol Obstet Fertil*, 38 (11):668-671.
- Var T, Gungor T, Tonguc E, Ozdener T, Mollamahmutoglu L. 2012. The conservative treatment of postoperative chylous ascites in gynecologic cancers: four case reports. *Arch Gynecol Obstet*, 285 (3):849-851.
- Vasilev SA, Schlaerth JB. 1990. Scalene lymph node sampling in cervical carcinoma: a reappraisal. *Gynecol Oncol*, 37 (1):120-124.
- Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJ, Berkhof J. 2013. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol*, 178 (7):1161-1169.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 189 (1):12-19.
- Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV, Jr., Devesa S. 2004. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer*, 100 (5):1035-1044.
- Wright JD, Herzog TJ, Abu-Rustum NR. Cytoreductive surgery: abdominal retroperitoneum and adenopathy. In: Bristow RE, Karlan BY, Chi DS, editors. *Surgery for ovarian cancer, principles and practice*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Informa Healthcare; 2010. p. 122-39.
- Yang L, Cai J, Dong W, Shen Y, Xiong Z, Wang H, Min J, Li G, Wang Z. 2014. Laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy can be routinely used for treatment of early-stage cervical cancer: a single institute experience with 404 patients. *J Minim Invasive Gynecol*.
- Zhao Y, Hu W, Hou X, Zhou Q. 2014. Chylous ascites after laparoscopic lymph node dissection in gynecologic malignancies. *J Minim Invasive Gynecol*, 21 (1):90-96.

## 10. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Runnebaum, Dr. med. Diebold, Dr. Michels, A. Zetzmann, R. Herrmann, B. Dudek und A. Richter,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Lydia Eisold)

## **11. DANKSAGUNG**

Ich danke Prof. Dr. med. Runnebaum, der mir diese Arbeit ermöglicht hat.

Ein großer Dank geht an meinem Betreuer, Oberarzt Dr. med. Diebolder, der mir während meiner Arbeit zur Seite stand und mir bei vielen Fragen weitergeholfen hat.

Ich bedanke mich bei Dr. Michels für die tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung und der Bereitschaft, auch im Ruhestand noch bei Unklarheiten zur Verfügung zu stehen.

Ein Dank geht ebenfalls an alle Mitarbeiter der Frauenklinik Jena, die mich auf vielfältige Weise unterstützt haben: Frau Lawrenz, Herr Szandtner, Frau Krahmer, Frau Stark-Hauser, Frau Kirsten und Frau Wagner.

Weiterhin bin ich allen Freunden dankbar, die an der Fertigstellung meiner Arbeit geholfen haben: A. Zetzmann, R. Herrmann, B. Dudek und A. Richter.

Meinen Eltern, meinen Geschwistern, meinen Großeltern und vielen Freunden verdanke ich, dass diese Arbeit nun fertig geworden ist. Danke für alle Unterstützung und Ermutigung.

Zuletzt danke ich Gott, der mich bis jetzt durch dieses Studium begleitet hat und dem der größte Dank gehört.

## 12. LEBENSLAUF

### *Persönliche Daten:*

Name:	Lydia Eisold
Geburtsdatum:	07.03.1990
Geburtsort:	Karl-Marx-Stadt (jetzt Chemnitz)
Nationalität:	deutsch
Familienstand:	ledig

### *Schulbildung:*

1996-2000	Evangelisches Schulzentrum Chemnitz
2000-2002	Gymnasium Hohe Straße Chemnitz (jetzt Karl-Schmidt-Rottluff-Gymnasium)
2002-2008	Georgius-Agricola-Gymnasium Chemnitz
	Abschluss: Abitur (1,3)

### *Auslandsjahr:*

08/2008-01/2009	Lernhelferin und Arbeit im Kinderheim in Bolivien
01/2009-06/2009	Krankenhaus Diospi Suyana in Peru
06/2009-08/2009	Reise durch Brasilien

### *Studium:*

seit 10/2009	Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
08-09/2011	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (sehr gut (1,5))
04/2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (gut)
05/2015-04/2016	Praktisches Jahr
05-09/2015	Innere Medizin (KIM I, Pneumologie/ Allergologie), Universitätsklinikum Jena
09-12/2015	Chirurgie, Tenwek Hospital, Kenia
12/2015-04/2016	Pädiatrie (Wahlfach), Helios Klinikum Erfurt

*Zusatzqualifikationen:*

03/2012-04/2012	Kurs Tropenmedizin, Universitätsklinikum Jena
10/2011-02/2013	Sprachkurs „Medical English“ (Gesamtprädikat C1)

*Sprachkenntnisse:*

Englisch und Spanisch	sehr gut
Französisch	gut
Portugiesisch	Grundkenntnisse